

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

660

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Pierre GOGNY

De la Faculté de Médecine de Paris

Interne des Hôpitaux de Rouen

Né à Saint-Quentin (Aisne), le 22 Septembre 1912

ACTION SUR LE SANG
DES AMINES BIOLOGIQUES

ET D'AUTRES SUBSTANCES AZOTÉES

PRODUITES PAR FERMENTATIONS BACTÉRIENNES

Président : A. CLERC, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1936

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Pierre GOGNY

De la Faculté de Médecine de Paris

Interne des Hôpitaux de Rouen

Né à Saint-Quentin (Aisne), le 22 Septembre 1912

ACTION SUR LE SANG
DES AMINES BIOLOGIQUES

ET D'AUTRES SUBSTANCES AZOTÉES

PRODUITES PAR FERMENTATIONS BACTÉRIENNES

Président : A. CLERC, Professeur

PARIS

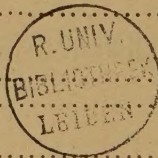
LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1936

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie.....	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (Henri) . Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.).. Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL..... Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri) ... Chimie biologique.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUL ... Obstétrique
 LAROCHE (Guy) . Pathologie médica
 LEMAIRE Pathologie expériment
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY..... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI .. Neurologie et Psychiâtrie
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET ... Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING..... Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIÈVRE... Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ..... Chimie biologique.
 SÈNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimental
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX..... Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE ..		BROCQ.....	
AUBERTIN		CADENAT.....	
BRULÉ		GATELLIER	
CHABROL.....		HEITZ-BOYER...	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT.....		QUENU	
DUVOIR.....		SCHWARTZ.....	
LIAN		VELTER.....	
PASTEUR - VALLERY - RADOT.....			
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
GUÉNIOT			
LE LORIER.....			
LÉVY-SOLAL			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ.....	Puériculture.
RUPPE.....	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

*En remerciement de tout ce qu'ils
ont fait pour me permettre de pour-
suivre mes études médicales.*

A MON FRÈRE

A MA BELLE-SŒUR

A MA FIANCÉE

A MA FAMILLE

A MES COLLÈGUES D'INTERNAT

A MES AMIS ET CAMARADES

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. CLERC

Professeur de Clinique à la Faculté de médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux

Avec nos sentiments de respectueuse et profonde gratitude pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MOUQUIN

Professeur agrégé de Médecine à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux

En témoignage de vive reconnaissance pour avoir aussi aimablement accepté de faire partie du jury de notre thèse.

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX
DE ROUEN

Externat

1930-31. MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUES PETIT

Professeur de clinique chirurgicale à l'École de Médecine de Rouen

MONSIEUR LE DOCTEUR CAUCHOIS

Médecin des Hôpitaux

1931-32. MONSIEUR LE DOCTEUR NÉE.

Médecin des Hôpitaux

1932-33. MONSIEUR LE PROFESSEUR DÉVÉ.

Professeur de Clinique Médicale à l'École de Médecine de Rouen

1933-34. MONSIEUR LE PROFESSEUR MARTIN.

Professeur de Clinique Obstétricale à l'École de Médecine de Rouen

MONSIEUR LE DOCTEUR CASTAGNOL.

Médecin des Hôpitaux

Internat

1934-35. MONSIEUR LE DOCTEUR CERNÉ.

Chirurgien des Hôpitaux

Professeur à l'École de Médecine de Rouen

1936. MONSIEUR LE DOCTEUR NÉE.

Médecin des Hôpitaux

Nous leur redisons ici notre profond remerciement pour l'aimable accueil qu'ils nous ont toujours fait et les excellents conseils qu'ils nous ont prodigués.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE GLEY

Professeur de Physiologie à l'École de Médecine de Rouen

*dont nous sommes le préparateur
depuis cinq ans. Il nous fit l'honneur
de nous mettre au courant de ses re-
cherches personnelles sur les anémies
toxiques, ce qui nous inspira ce tra-
vail. Qu'il veuille bien trouver ici l'ex-
pression de notre profonde gratitude.*

A NOS CONFÉRENCIERS D'INTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ DEROCQUE

Chirurgien des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR POTEZ

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR TAMBAREAU

Chirurgien des Hôpitaux

*Notre formation médicale leur doit
beaucoup, et nous leur en sommes très
sincèrement reconnaissant.*

A NOS MAÎTRES INTÉRIMAIRES
DANS LES HÔPITAUX DE ROUEN

A MONSIEUR ^{le} DOCTEUR SAMSON
Médecin des Hôpitaux

A MONSIEUR LE DOCTEUR FLEURY
Médecin des Hôpitaux

A MONSIEUR LE DIRECTEUR
ET A MESSIEURS LES PROFESSEURS
DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE ROUEN

PREMIÈRE PARTIE

INTRODUCTION

En dehors des actions diastasiques, dûes à l'action des sucs digestifs qui sont déversés dans le tractus gastro-intestinal, il se produit dans ce même tractus des fermentations microbiennes provoquées par des bactéries. L'existence de ces fermentations a été reconnue depuis longtemps, et les substances auxquelles elles donnent naissance ont été pour la plus grande partie individualisées par les biochimistes. Est-il besoin de rappeler les mémorables recherches d'Armand GAUTHIER sur les ptomaïnes, c'est-à-dire sur des bases aminées produites par la putréfaction microbienne ? C'est à bon droit que les physiopathologistes ont pensé depuis longtemps que ces produits peuvent provoquer après leur résorption à travers la paroi intestinale des accidents toxiques. METCHNIKOFF attribuait comme on le sait

une grande importance à ces phénomènes, et il a émis l'idée générale que beaucoup de troubles pathologiques peuvent trouver là leur cause. Cependant quelque bien fondée que puisse être cette conception, il faut reconnaître qu'elle est jusqu'ici restée dans le domaine des généralités, et qu'elle n'a été étayée par aucun argument précis.

Cependant tout récemment, M. LOEPER et ses collaborateurs ont étudié dans différentes affections pathologiques l'élimination de produits dérivant des fermentations bactériennes et formés dans l'intestin, et a attiré l'attention sur l'importance qu'ils peuvent présenter au point de vue de la pathogénie de certains symptômes. C'est ainsi par exemple qu'ils viennent de montrer la présence de tyramine dans le sang des malades porteurs d'hypertension artérielle. Or, cette tyramine se forme aux dépens de la tyrosine par fermentation microbienne. Il nous a donc semblé que l'étude de l'action toxique des substances que peuvent fournir les putréfactions bactériennes aux dépens des constituants de la ration alimentaire présentait un intérêt clinique évident, et l'objet de cette thèse est précisément d'étudier l'action, sinon de tous ces produits, du moins des principaux d'entre eux, sur un des tissus essentiels de l'organisme, le sang.

Parmi les actions pharmacologiques que l'on peut soupçonner être l'apanage des produits de fermentations bactériennes, il en est une qui a plus particulièrement attiré notre attention, parce qu'elle

semble avoir peu fait l'objet d'études jusqu'ici. C'est l'action éventuelle de ces produits sur le sang, et plus particulièrement sur la série rouge de ce tissu. Peu nombreux en effet sont les travaux dans lesquels a été faite jusqu'alors cette étude. On se rendra compte plus loin que la bibliographie de cette question est relativement peu importante, et que les travaux traitant de l'action des produits de la putréfaction intestinale sur le sang sont assez restreints. Les auteurs qui, comme Iwao, Hess et Müller, ont cherché l'action des amines produites par la fermentation bactérienne aux dépens des acides aminés des protides naturels sur le sang sont peu nombreux. Ils ont cependant vu l'intérêt que présente, à notre sens, ce point de vue, et bien marqué la signification physio-pathologique de ces corps. Ils ont en effet essayé de chercher dans ces produits l'origine de certaines affections dont la cause est encore considérée comme mystérieuse. A la suite des constatations expérimentales qu'ils ont faites, ils ont cru pouvoir donner une base à la théorie toxique de l'anémie pernicieuse, théorie qui avant eux ne reposait que sur des comparaisons (par exemple avec l'anémie botriocéphalique), et n'était appuyée par aucun argument tiré de l'étude des réactions qui se passent dans l'organisme.

Notre but a donc été dans ce travail d'étudier d'une façon aussi systématique que possible l'action sur le sang des substances que peuvent former les putréfactions intestinales aux dépens des consti-

tuants de la ration alimentaire. Parmi ces substances, nous avons orienté nos recherches vers celles qui sont dérivées des composés azotés de cette ration. Ce point de départ était justifié par le fait que les principaux toxiques du sang que l'on connaît sont des substances azotées. C'est dans cette classe par exemple que se range la phénylhydrazine, un des toxiques du sang les plus puissants que nous connaissions à l'heure actuelle, et dont les propriétés globulicides ont été mises à profit, comme on le sait, dans le traitement de l'érythémie.

Les constituants azotés de la ration alimentaire sont essentiellement les protides, et on sait maintenant que ces protides, à la suite de l'action des diastases digestives, sont désintégrés en acides aminés, et que c'est sous cette forme qu'ils sont absorbés par la muqueuse intestinale. Or, sous l'action de multiples espèces microbiennes, les acides aminés sont susceptibles de subir une réaction, dite de décarboxylation, par laquelle ils perdent leur fonction acide, et passent à l'état d'amines, suivant la formule générale.



On sait que ce processus a fait l'objet de multiples recherches, dont les principales sont dues au biochimiste allemand GUGGENHEIM (1). Lui-même a

(1) GUGGENHEIM. — *Biogenic Amine* ; Trad. franç. « Les amines biologiques » par A. BERTHELOT, PRÉVOT et KARL, éd. 1934.

fortement contribué à élucider la nature de ces amines, et nous aurons l'occasion, au cours de ce travail, de nous référer à son ouvrage classique intitulé : *Biogenen Amine*. Notons en passant que le titre de cet ouvrage est assez critiquable. Amines biogènes, à tout prendre, veut dire amines vitales. Or, les amines qu'a étudiées GUGGENHEIM sont essentiellement des amines toxiques. Il vaut beaucoup mieux dire amines biologiques, comme l'ont fait BERTHELOT, PRÉVOT et KARL dans leur traduction, ce qui ne préjuge pas de la nature de l'action de ces corps. Il nous a donc semblé qu'il fallait en premier lieu étudier l'action sur le sang des amines provenant par décarboxylation des acides aminés naturels. Nous verrons d'ailleurs que certains auteurs ont eu avant nous cette idée, et que quelques intéressantes constatations avaient déjà été faites à leur sujet. Mais nous avons en outre étudié l'action d'autres produits, susceptibles également de se former au cours de fermentations intestinales, comme certains dérivés de l'ammonium quaternaire, et surtout l'*hydroxylamine*, dont on connaissait déjà l'action sur le sang, mais dont des travaux récents viennent seulement de montrer la possibilité de formation par fermentations bactériennes.

Notre travail a donc pour objet de chercher si les substances qui se forment dans l'intestin par fermentations bactériennes aux dépens des constituants de la ration alimentaire, et plus particulièrement aux dépens des composés azotés de cette ration, ne

possèdent pas une action toxique sur le sang. Sans préjuger de nos conclusions, on verra qu'il en est bien ainsi, et que certains de ces produits possèdent une influence globulicide extrêmement nette, et dont l'intérêt physiopathologique mérite d'être discuté.

DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

Les expériences dont on va voir les résultats ont porté sur un certain nombre d'amines dérivées des acides aminés naturels par décarboxylation, suivant la réaction générale que nous avons rappelée dans le chapitre précédent.

La liste des corps étudiés appartenant à cette famille est à peu près complète, exception faite pour la Diméthylamine, l'Isobutylamine, l'Indoléthylamine et la Pyrrolidine, dérivés respectivement par décarboxylation de la Sarcosine, de l'acide Amino-valérianique, du Tryptophane et de la Proline, qu'il ne nous a pas été possible de nous procurer.

En dehors de ces amines, nous avons étudié l'action sur le sang de quelques substances azotées, qui comme elles paraissent pouvoir se produire par fermentations. Notamment l'Indol, certains dérivés de l'Ammonium quaternaire, et l'Hydroxylamine, dont on verra plus loin l'intérêt particulier.

Pour chacun de ces corps, nous donnerons d'abord, dans un bref rappel historique, les raisons pour lesquelles on peut penser qu'il se forme dans l'organisme, et les expériences déjà réalisées sur son action sur le sang.

Nous classerons les amines dérivées des acides aminés suivant l'ordre dans lequel on étudie généralement ces mêmes acides, c'est-à-dire que nous verrons successivement les amines acycliques, cycliques et hétérocycliques.

I. — Amines dérivées des acides aminés

A. — AMINES ACYCLIQUES

§ *Méthylamine.*

La Méthylamine peut provenir du Glycocolle par décarboxylation suivant la réaction



En fait, beaucoup d'auteurs l'ont trouvée parmi les produits résultant de la fermentation bactérienne des protides. Cependant nous n'avons pas la preuve absolue que les bactéries de la putréfaction soient capables de décarboxyler cet acide aminé. Il est possible, comme l'a soutenu GUGGENHEIM(1), qu'elle provienne d'autres produits azotés, qui sous l'in-

(1) GUGGENHEIM. — *Loc. cit.*, p. 43-44. 3

fluence des bactéries, perdent un groupe méthylamine préalablement formé. En tous cas, FOLIN (1) a mis en évidence sa présence dans l'urine normale. L'action sur le sang de la Méthylamine ne paraît pas avoir fait l'objet de nombreux travaux. Cependant S. LEITES (2) dans un mémoire auquel nous aurons l'occasion de nous reporter à nouveau, rapporte une expérience faite avec elle. Avec des doses quotidiennes de 5 centigrammes introduites par injections sous-cutanées, il a observé au bout de six jours une augmentation du nombre des globules rouges qui avaient passé de 5.040.000 à 5.920.000.

Expériences : Dans deux expériences dont on trouvera les protocoles à la fin de ce travail, nous avons étudié l'action de la méthylamine introduite par la voie sous-cutanée sur le sang du lapin. Dans la première (lapin n° 1), avec la dose de 5 centigramme/kg., il s'est produit une très légère augmentation du nombre des globules, sans signification. Malgré la neutralisation de la solution, une escharre s'est produite au point d'injection. Dans la seconde, (lapin n° 2), une dose plus forte a été utilisée, on a d'abord injecté 40 cgr./kg., puis la dose double. Une légère diminution du nombre des globules en a été le résultat : baisse en quatre jours de 5.040.000 à 4.480.000. L'hémoglobine en même

(1) FOLIN (O.). — On the occurrence and formation of alkylureas and alkylamines. *Journ. of biol. chem.*, 1907, t. III, p. 83-86.

(2) LEITES (S.). — Ueber den Einfluss der Biogenen Amine auf das Blutbild. *Zeitschr. F. d. ges. Exp. Medizin*, 40, 52, 1924.

temps a baissé de 74 à 66 %. Cette baisse, bien que certaine, nous paraît minime, eu égard à la dose injectée. Nous verrons d'ailleurs que d'autres amines ont une action bien plus marquée sur le sang. En somme, ils nous a semblé que la méthylamine a peu d'influence sur le tissu sanguin.

§ *Ethylamine.*

Elle provient de l'acide α -amino-propionique ou alanine, par décarboxylation suivant la réaction



La formation d'éthylamine à partir d'alanine en présence de bactéries de la putréfaction n'a pas pu être mise en évidence jusqu'ici. Il en va par conséquent pour cette amine comme pour la méthylamine. Cependant certains auteurs ont trouvé l'éthylamine dans la levure en putréfaction et dans la farine de froment fermentée.

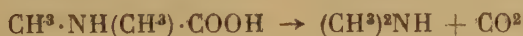
Son action sur le sang ne semble pas avoir été recherchée jusqu'alors.

Expériences : En raison de la rareté du produit, nous avons utilisé un petit animal — en l'espèce la souris — dans deux expériences, dont les protocoles sont rapportés plus loin en détail. Nous avons fait des injections quotidiennes de 1 centigramme, ce qui fait une dose de l'ordre de 0,50 gr./kg. ; malgré cette quantité relativement élevée et la durée des expériences (dans la première, les injections

ont été pratiquées 10 jours, et 16 dans la seconde), nous avons observé une diminution du nombre des globules rouges de 4.000.000 dans un cas et de 2.000.000 dans l'autre. Cette baisse, qui serait impressionnante chez l'homme, est au contraire relativement faible chez la souris, dont le nombre de globules par millimètre cube est généralement supérieur à 10.000.000. En fait, nos souris avaient respectivement, au début des expériences, 12.920.000 et 11.040.000 globules rouges. De toute façon, nous sommes assuré d'avoir obtenu l'effet maximum qu'on pouvait attendre, puisqu'à la fin de la période d'injections nos deux animaux sont morts. En somme, il nous a semblé que l'action de l'éthylamine sur le sang, pour être supérieure à celle de la méthylamine, n'est pas remarquable.

§ *Diméthylamine.*

Bien que nous n'ayons pas réalisé d'expérience avec cette amine, nous la citerons pour mémoire, puisqu'elle est susceptible de dériver par décarboxylation d'un acide aminé naturel, le méthylglycocolle ou sarcosine, suivant la réaction



Cette amine aurait été trouvée dans des produits résultant de la putréfaction de la viande.

Son action sur le sang, déjà étudiée par LEITES (*loc. cit.*), a montré à la dose de 2 centigr./kgr., un

résultat analogue à celui qu'il avait observé avec la méthylamine, c'est-à-dire une augmentation du nombre des globules rouges.

§ *Triméthylamine.*

Cette amine ne peut provenir par décarboxylation d'aucun acide aminé naturel. Cependant sa formation est fréquente et bien connue au cours des processus de fermentations bactériennes. Elle provient dans ce cas de la choline.

Sa présence a été mise en évidence dans l'urine des sujets normaux et même dans le sang, où elle existerait dans la proportion de 1 à 2 centigrammes par litre.

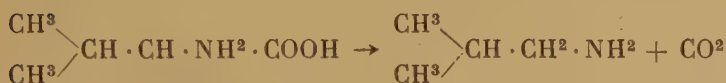
Son action sur le sang a été étudiée par LEITES ; avec des injections quotidiennes intra-veineuses de 1 centigramme de triméthylamine, cet auteur a constaté chez le lapin une baisse de globules rouges de 5.600.000 à 4.000.000 en six jours. En même temps la valeur globulaire augmentait, passant de 0,64 à 0,87 ; il a noté l'existence d'altérations des hématies ; polychromatophilie, poïkilocytose, anisocytose —, et la présence de globules nucléés du type normoblastes.

Expérience : Dans une expérience réalisée sur le lapin à doses progressivement croissantes, d'abord de 0,12 gr./kgr., puis de 0,24 gr./kgr. et enfin de 0,60 gr./kgr., nous n'avons pas observé de diminution sensible du nombre des globules ; par contre, l'hémoglobine a baissé, passant de 100 % à 70 %.

Ces résultats sont, comme on le voit, différents de ceux de LEITES, pour lequel seuls les globules seraient touchés et non l'hémoglobine.

§ *Isobutylamine.*

Cette amine dérive de l'acide α -amino-isovalérianique après décarboxylation, suivant la réaction

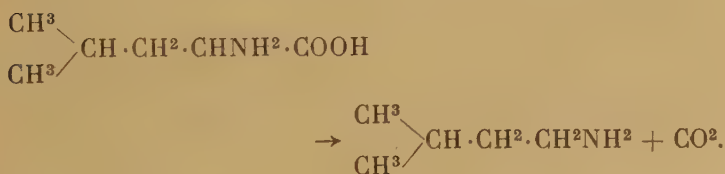


On a pu l'obtenir directement à partir de l'acide α -amino-isovalérianique par fermentation bactérienne.

Nous ne le citons que pour mémoire, car son action sur le sang ne semble pas avoir été étudiée jusqu'ici, et nous n'avons pu nous en procurer.

§ *Isoamylamine.*

Elle peut provenir de l'acide amino-caproïque ou leucine par décarbocyclation suivant la réaction



On a pu obtenir directement cette amine à partir de la leucine par fermentation bactérienne, notamment

avec le B. Proteus (ARAï) (1). Sa présence dans l'organisme est certaine, car elle a été isolée de l'urine. On sait qu'on la trouve également dans l'ergot de seigle.

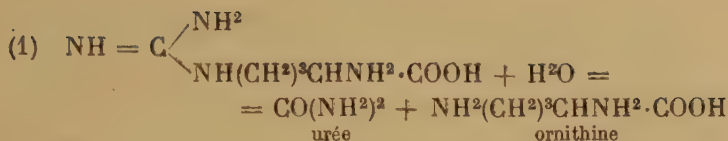
Si ses propriétés sympathicomimétiques, qui sont analogues à celles de l'adrénaline, bien que plus faibles, ont été étudiées, son action sur le sang paraît avoir moins attiré l'attention.

Expérience : Nous avons étudié son action sur le sang dans une expérience réalisée sur la souris ; la dose injectée par voie sous-cutanée était, rapportée au kilogramme, de 0,50 gr. ; malgré cette dose relativement élevée, les globules rouges n'ont pas sensiblement changé de nombre. L'hémoglobine par contre a baissé de 90 à 65 %. L'expérience a été prolongée durant une quinzaine de jours, laps de temps qui aurait dû suffire pour observer une action qui eût pu se produire. Il ne semble pas, par conséquent, que cette amine ait une action marquée sur le sang.

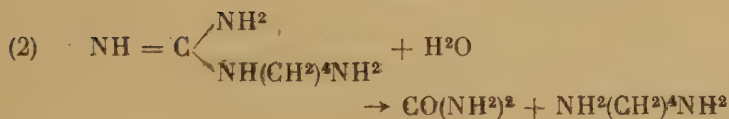
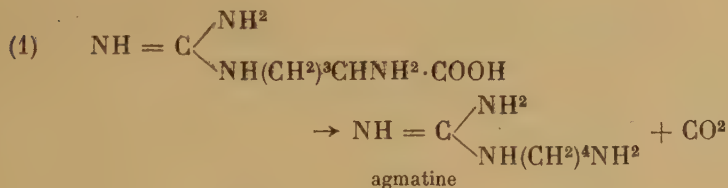
§ *Putrescine.*

C'est une diamine (tétraméthylène-diamine) qui dérive de l'arginine. Cette dernière, comme on sait, fournit par hydrolyse de l'urée et de l'ornithine ; celle-ci, par décarboxylation, donne la putrescine suivant la réaction

1) ARAï. — Ueber den bakteriell Abbau des L. Leucins *Biochem. Zeitschr.*, 1921-122.



Mais il est possible également que l'arginine subisse une première décarboxylation laissant intact le complexe guanidique, ce qui conduit à la formation d'agmatine. Cette dernière serait ensuite décomposée par une diastase analogue à l'arginase pour former de l'urée et de la putrescine :



La formation de cette base au cours de la putréfaction de la viande est connue, comme on sait, depuis très longtemps.

Chez de nombreux malades, on a mis en évidence la présence de putrescine dans les urines, notamment dans des cas de cystinurie.

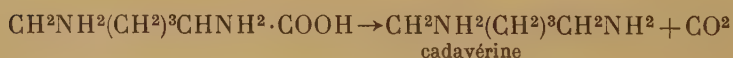
Son action sur le sang ne paraît pas avoir été recherchée jusqu'ici.

Expérience : Dans une expérience réalisée sur la souris avec la dose de 1 centigramme (0,50 gr. /kgr.), en injection sous-cutanée, nous avons observé tout d'abord une chute assez brutale du nombre des globules rouges, qui a passé de 11.600.000 à 7.656.000 en 4 jours. Ensuite ce nombre a remonté pour atteindre un niveau de 10.000.000 environ jusqu'à la mort de l'animal. Cette poussée secondaire de régénération globulaire s'est accompagnée d'un certain degré de crise réticulocytaire : nous avons trouvé en effet un taux de 8 % de réticulocytes pendant cette phase de régénération. L'hémoglobine n'a pas sensiblement varié.

Comme d'autres amines, la cadavérine, par exemple que nous allons voir ensuite, la putrescine a donc sur le sang une action certaine, mais modérée.

§ *Cadavérine.*

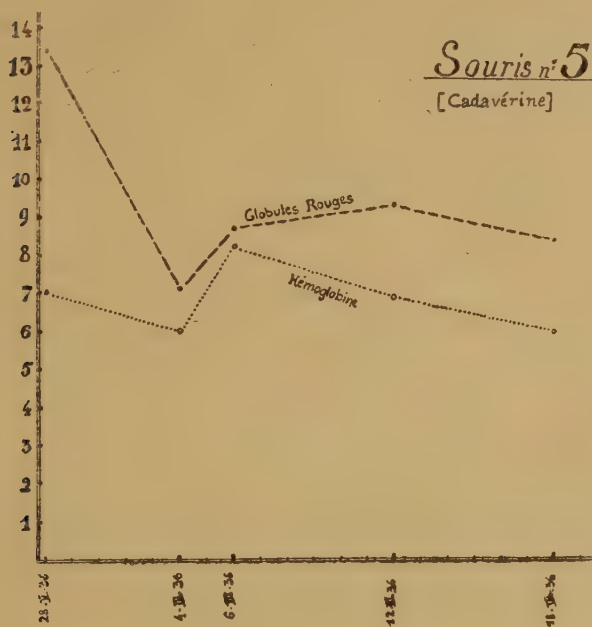
Cette amine, encore dénommée pentaméthylène-diamine ou acide α - ϵ -diamino-caproïque, peut provenir de la lysine par décarboxylation suivant la réaction



De même que pour la putrescine, sa formation au cours de la putréfaction de la viande est connue depuis longtemps. Différentes espèces de bactéries sont capables de réaliser directement la décarboxylation de la lysine avec formation de cadavérine. On a mis en évidence sa présence dans les urines dans

des cas analogues à ceux dans lesquels on a trouvé la putrescine. Pas plus que pour cette dernière, nous n'avons pu trouver de documents relatifs à l'action de cette amine sur le sang.

Expériences : Dans deux expériences réalisées sur la souris avec des doses de 5 milligrammes, puis 1 centigramme de ce corps (c'est-à-dire 0,25 gr. et 0,50 gr./kgr.), nous avons observé tout d'abord dans les deux cas une chute brutale du nombre des globules rouges. Dans une des deux expériences,



ceux-ci ont passé de 13.360.000 à 7.144.000 en 5 jours. Cependant cette chute n'a pas continué et le nombre

Gogny.

des globules s'est ensuite stabilisé. Pendant ce temps, l'hémoglobine subissait des variations peu significatives.

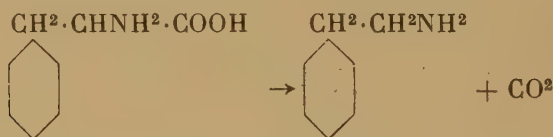
On verra sur le graphique ci-contre, le résultat de cette expérience.

Il semble que la cadavérine ait une action réelle sur les globules rouges.

B. — AMINES CYCLIQUES

§ *Phényléthylamine.*

Cette amine dérive de la phénylalanine par décarboxylation suivant la réaction



Cette amine cyclique a été mise en évidence dans les produits de la putréfaction de la viande. On a pu également l'obtenir par action du *Proteus* vulg. ou du *B. subtilis* sur la phénylalanine. Son origine biologique est donc incontestable, bien que sa présence dans l'organisme ne paraisse pas avoir été cherchée.

Son action sur le sang a été étudiée par L. HESS et H. MULLER (1). Ces auteurs, dans des expériences

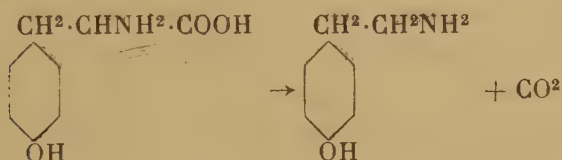
(1) HESS et MULLER. — Anämien durch enterogene Eiweissabbau-
produkte. *Wien. Klin. Wochenschr.*, t. XXXI (1918), p. 293.

réalisées sur le cobaye, le rat et le lapin, ont observé constamment une diminution du nombre des globules rouges, avec des doses de l'ordre de 0,50 gr. /kgr; ils ne paraissent pas avoir étudié l'action sur l'hémoglobine ni sur la formule sanguine.

Expérience : Dans une expérience réalisée chez la souris, à une dose inférieure (12,5 egr. /kgr.), nous avons observé, à l'encontre de HESS et MULLER, une augmentation marquée du nombre des globules rouges. Ceux-ci ont passé de 8.640.000 à 11.840.000, pour atteindre en fin d'expérience 16.160.000. Cette augmentation s'est accompagnée d'une élévation du taux des réticulocytes, qui était de 6 %.

§ Tyramine.

Cette amine, ou paraoxyphényléthylamine, dérive de la tyrosine par décarboxylation suivant la réaction



Sa présence dans les produits de putréfaction de la viande est connue depuis longtemps. Plusieurs auteurs ont réussi à l'obtenir en ajoutant de la tyrosine aux cultures de différents microbes. C'est ainsi par exemple que BERTHELOT et BERTRAND (1) l'ont

(1) BERTHELOT et BERTRAND. — *C. R. Académie Sc.*, 1912, p. 1544

obtenue *in vitro* par action d'un bacille isolé du contenu intestinal humain à des milieux de culture additionnés de tyrosine.

L'action pharmacodynamique de cette amine a fait l'objet, comme on sait, de très nombreuses recherches; ses propriétés sympathicomimétriques analogues à celles de l'adrénaline sont bien connues. Son action sur le sang a fait l'objet de quelques recherches. T. IVAO (1) a étudié son action sur le sang du cobaye. Avec des doses de l'ordre de 1 centigramme, il a observé une chute assez marquée du nombre des globules. L'hémoglobine baissait parallèlement, de sorte que la valeur globulaire restait sensiblement la même. Il a noté l'apparition dans le sang d'hématies nucléées, le plus souvent des normoblastes. A l'autopsie des animaux, il a constaté entre autres symptômes de la sidérose de la rate et du foie, témoignant de la destruction globulaire. Sur la base de ces expériences, IVAO a émis une intéressante théorie de l'anémie pernicieuse d'après laquelle cette affection serait due à la formation d'amines toxiques, et notamment de tyramine, dans le tube digestif sous l'influence de certaines espèces bactériennes. Les expériences d'IVAO ont été critiquées plus tard par HANKE et KOESSLER (2), qui lui ont reproché

(1) IVAO (T.). — Beitrage zur Kenntniss der intestinalen Autointoxicationen. *Bioch. Zeitschr.*, t. LIX, 1914, p. 436.

(2) HANKE et KOESSLER, — The effect of scurvy-producing diets and tyramine on the blood of guinea-pigs. *J. Biol. Chem.*, t. LXXX, 1928, p. 499.

d'avoir employé un régime qui aurait été carencé en vitamine anti-scorbutique.

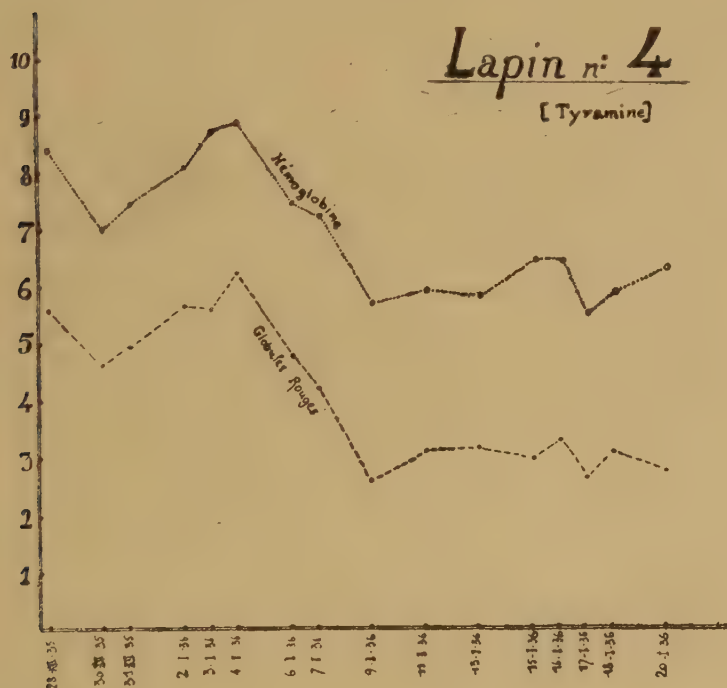
Sur des animaux normaux en effet, HANKE et KOESSLER n'ont observé aucune modification du sang sous l'influence de la tyramine. Cependant d'autres auteurs ont obtenu des résultats analogues à ceux d'IVAŌ; HESS et MULLER (*loc. cit.*), qui avaient étudié la phényléthylamine, ont étudié aussi l'action de la tyramine sur le sang. Leurs expériences ont porté sur des rats et des cobayes. Leur conclusion, analogue à celle d'IVAŌ, est que la tyramine agit comme un corps anémiant. Plus récemment, LEITES (*loc. cit.*) a fait des expériences sur des lapins avec un mélange d'histamine et de tyramine. Il a observé une diminution des globules rouges avec augmentation du taux de l'hémoglobine, et par suite augmentation de la valeur globulaire. A l'examen histologique, il a retrouvé les faits annoncés par IVAŌ, c'est-à-dire altérations des hématies, anisocytose et poikilocytose, et l'existence dans le sang de normoblastes.

Expériences : Nous avons réalisé cinq expériences avec la tyramine. Elles ont été faites sur des lapins, animal à l'emploi duquel on ne peut faire l'objection qu'avaient faite HANKE et KOESSLER à propos des expériences d'IVAŌ sur le cobaye. Si ce dernier est en effet très sensible à la carence de la vitamine anti-scorbutique, on sait par contre qu'il est très difficile de réaliser celle-ci chez le lapin. Au reste, la ration de nos animaux comportait toujours des

feuilles de choux et des carottes, de sorte que la possibilité chez eux d'une carence, même relative, en vitamine C nous paraît devoir être écartée.

Les résultats observés ont été assez différents selon les individus. Trois au moins de nos lapins ont présenté une anémie certaine. Les autres au contraire ont paru résister à l'action de la tyramine, et n'ont présenté que des fluctuations du nombre des globules rouges, difficiles à interpréter. Chez les trois sujets chez lesquels l'anémie s'est produite, celle-ci a présenté des caractères intéressants. La chute des globules, rapide au début, a ralenti ensuite de telle sorte que malgré la continuation des injections elle n'a plus continué. Le nombre des globules est alors resté à peu près stable, pendant le reste de la durée de l'expérience, à un chiffre voisin de la moitié du nombre normal. L'hémoglobine a baissé parallèlement, mais moins cependant, de sorte que la valeur globulaire a augmenté. L'examen sur lame a révélé des altérations des hématies, notamment de la polychromatophilie et de l'anisocytose. Dans quelques examens, nous avons noté la présence d'hématies nucléées du type normoblaste et même mégalo-blaste. Somme toute, ce tableau sanguin offre des analogies indéniables avec celui de l'anémie pernicieuse, comme l'avait déjà constaté IVAO. Cependant il existe une différence à notre avis fondamentale entre cette anémie toxique et l'anémie pernicieuse. Dans cette dernière comme on le sait, le taux des réticulocytes reste sensiblement normal,

ce qui indique que l'organisme a perdu la faculté de régénérer son tissu sanguin. On sait en effet que les destructions globulaires s'accompagnent chez les sujets sains d'une intense crise réticulocytaire, témoin de l'activité de la moelle des os. Or dans l'anémie provoquée par la tyramine, le taux des réti-



culocytes est augmenté. Nous avons observé en effet chez nos lapins des crises réticulocytaires fort nettes, qui montraient que l'organisme avait conservé son pouvoir hématopoïétique, ce qui explique du

reste la résistance des animaux à la progression de l'anémie. Nous reviendrons d'ailleurs sur ce fait dans un chapitre suivant, quand nous discuterons la signification des anémies produites par les amines biologiques. Nous donnons ici à titre d'exemple la courbe des globules et de l'hémoglobine d'un de nos animaux d'expérience.

§ *Paraaminophénol.*

Ce corps n'appartient pas à la série dont nous nous sommes proposé l'étude, puisqu'il ne peut provenir d'aucun acide aminé naturel. Cependant nous avons cru devoir rechercher son action sur le sang, étant donnée sa parenté chimique étroite avec le corps précédent, la paraoxyphényléthylamine. Il ne diffère en effet de ce dernier que par l'absence des deux chaînons CH_2 , qui dans la tyramine réunissent la fonction amine au noyau benzénique.

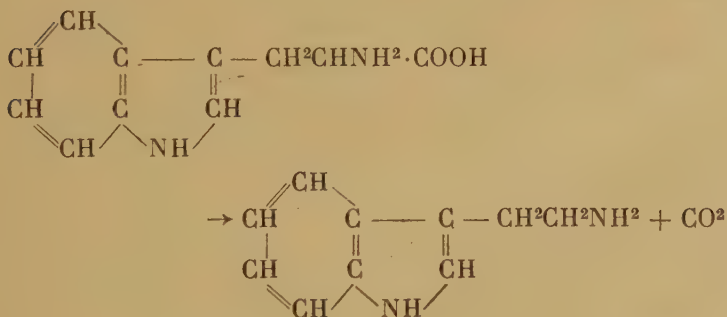
L'action méthémoglobinisante de ce corps est bien connue, mais par contre son influence sur les globules ne paraît pas avoir été étudiée. Dans une expérience réalisée sur le lapin, avec des doses élevées de l'ordre de 0,40 gr. /kgr., nous avons observé des phénomènes analogues à ceux déterminés par la tyramine : même chute du nombre des globules, rapide au début, puis se stabilisant ensuite. L'hémoglobine baisse parallèlement, mais moins rapidement, de telle sorte que la valeur globulaire augmente.

A l'examen sur lame, nous avons constaté l'existence d'altérations globulaires : anisocytose et polychromatophilie, et la présence d'hématies nucléées, du type normoblaste surtout, mais également du type mégalo-blaste. En somme, comme pouvait le faire prévoir la parenté des formules chimiques, l'action du paraaminophénol sur le sang rappelle donc d'assez près celle de la tyramine.

C. — AMINES HÉTÉROCYCLIQUES

§ *Indoléthylamine.*

Ce corps, encore appelé tryptamine, peut se former à partir du tryptophane par décarboxylation de cet amino-acide suivant la réaction



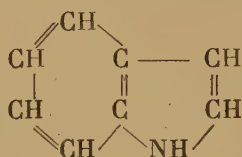
Cette réaction peut être effectuée par diverses bactéries, par le *B. Mesentericus* notamment. La présence de cette amine a été mise en évidence dans

l'urine des malades atteints de pellagre. Il ne semble pas que son action sur le sang ait été déjà étudiée.

Pour nous, nous ne la citerons que pour mémoire, étant donnée l'impossibilité de nous en procurer.

§ *Indol.*

L'indol, dont nous rappellerons la formule

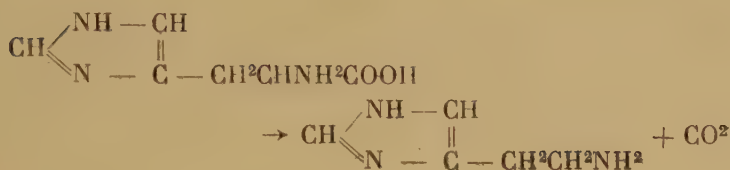


se forme comme on sait à partir du tryptophane, au cours des fermentations bactériennes. Sa mise en évidence dans les cultures est très facile et même utilisée pour le diagnostic de certaines espèces microbiennes, notamment le colibacille. On en trouve toujours une certaine quantité dans les urines sous forme d'un produit d'oxydation ; l'indoxyle. Son action sur le sang ne semble pas avoir suscité de travaux. Nous l'avons recherchée et nous n'avons pas grand chose à en dire, car, ainsi qu'on pourra le voir dans les protocoles expérimentaux, ce corps nous a paru dénué d'action. Nous avons cependant employé des doses qui sont allées jusqu'à 8 cgr. par kilog d'animal.

§ *Histamine.*

Ce corps, ou β -imidazoléthylamine, peut prove-

nir de l'histidine par décarboxylation suivant la réaction



ACKERMANN (1) en 1910 l'a obtenue pour la première fois par fermentation bactérienne, dans des milieux additionnés d'histidine. Ensuite, A. BERTHELOT et D. BERTRAND (2) ont isolé des matières fécales d'un sujet porteur de troubles intestinaux une bactérie qui, cultivée sur un milieu contenant de l'histidine, a fourni de l'histamine. Plus tard, HANKE et KÆSSLER (3) ont montré que le *B. Coli* peut également former de l'histamine à partir de l'histidine. Il est hors de doute à l'heure actuelle que cette amine se forme dans l'intestin, et qu'elle est résorbée ensuite à travers l'épithélium intestinal. La diazo-réaction que présentent fréquemment les urines doit être mise au moins en partie à son compte. Les récents travaux de M. LÆPER et de ses collaborateurs ont d'ailleurs montré l'intérêt qui s'attache

(1) ACKERMANN. — Ueber den bakteriellen Abbau des Histidins. *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. LXV, 1910, p. 504.

(2) BERTHELOT et BERTRAND. — Isolement d'un microbe capable de produire de la β -imidazoléthylamine aux dépens de l'histidine. *C. R.*, 1913.

(3) HANKE et KOESSLER. — The production of Histamine and other imadazoles from histidine by the action of micro-organisms. *Journ. of biol. Chem.*, t. L, 1921, p. 131.

à l'étude de l'élimination urinaire de l'histamine au cours de différentes affections.

L'action de l'histamine sur le sang a déjà été étudiée. HESS et MULLER (*loc. cit.*) dans deux expériences sur le rat et sur le cobaye, ont observé à la suite d'injections de doses d'histamine de l'ordre de 1 milligr. à 1 centigramme par kgr., des abaissements globulaires. P. SCHENK (1) a repris cette recherche sur le cobaye avec des injections quotidiennes de 3,8 mgr. par kg. ; contrairement aux auteurs précédents, il n'a observé autre chose qu'une légère diminution de l'hémoglobine et des globules rouges.

Expérience : Dans une expérience réalisée sur la souris et qui a été prolongée jusqu'à la mort de l'animal pendant près d'un mois, nous avons fait des injections quotidiennes de 1 cgr., puis 2 cgr. d'histamine (0,50 à 1 gr./Kgr.).

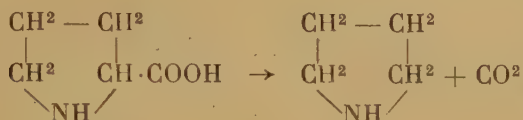
Les globules rouges ont légèrement baissé de 11.680.000 à 9.536.000 au plus bas, et l'hémoglobine a subi une évolution parallèle. On trouvera cette expérience dans nos protocoles.

En somme, l'action observée est de très faible intensité, eu égard à l'importance des doses injectées.

(1) SCHENK (P.). — Ueber die Wirkungsweise des B-imidazolathyamins (Histamin). *Arch. f. exper. pathol. und Pharmacol.*, 92, 1922, p. 34.

§ *Pyrrolidine.*

Pour compléter l'étude de cette série de corps, il aurait fallu y adjoindre la pyrrolidine, qui peut provenir de la proline par décarboxylation suivant la réaction



Le fait que cette réaction puisse être effectuée par fermentation bactérienne n'est d'ailleurs pas prouvé, et l'action sur le sang de la pyrrolidine n'a pas été envisagée jusqu'ici. Nous n'avons pu nous en procurer, ce qui nous aurait permis de combler cette lacune, et nous ne la citons que pour mémoire.

II. — Dérivés de l'Ammonium Quaternaire

A côté des corps précédents qui dérivent tous directement des acides aminés naturels, il nous a paru intéressant de faire l'étude de l'action sur le sang de certains dérivés appartenant au groupe de l'ammonium quaternaire. On trouve en effet, dans les produits de décomposition de substances azotées de l'organisme des corps comme la choline ou la neurine, qui appartiennent à ce groupe, et dont la toxicité est notable. Nous n'avons trouvé aucun

document concernant leur action sur le sang, aussi nous a-t-il paru intéressant de la chercher à la suite de celle des corps précédents, et nous avons choisi tout d'abord, comme type représentant la série, l'hydrate de tétraméthylammonium, bien que sa présence n'ait pas été signalée dans l'organisme.

§ *Hydrate de Tétraméthylammonium.*

Cette base quaternaire, connue sous le nom de tétramine, répond à la formule $(\text{CH}_3)^4.\text{N.OH}$. Si elle a été isolée des substances extractives de l'anémone de mer, sa présence dans l'organisme des êtres supérieurs n'a pas été signalée jusqu'ici. On connaît depuis longtemps son action paralysante, qui est comparable à celle du curare, mais nous n'avons pas trouvé de documents concernant son influence sur le sang.

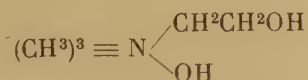
Expériences: Nous avons fait trois expériences sur le lapin. Le produit a été injecté en solution aqueuse à des doses variant de 5 mgr. à 1 cgr. par kilog. Ces doses étaient relativement élevées, car ce corps est très toxique, et notre dernière dose est très voisine de la dose mortelle. En fait, en augmentant la dose, nous avons provoqué la mort. Nous avons observé des chutes globulaires de 1 à 3.000.000, mais l'abaissement des globules n'a été que temporaire, et leur nombre remontait au bout de quelques jours, malgré la continuation des injections. Si les globules présentaient une diminution assez régulière, il n'en a

pas été de même de l'hémoglobine, dont les variations, assez régulières, nous ont paru négligeables.

A l'examen sur lame, les globules de nos animaux ont présenté quelques altérations morphologiques ; l'anisocytose et la polychromatophilie ont été trouvées dans tous les cas. Dans un cas, nous avons observé de la poikilocytose. L'examen des réticulocytes nous a montré une augmentation du taux de ceux-ci, se produisant au moment de la baisse des globules et traduisant la conservation de l'aptitude de l'organisme à réparer son anémie. En somme, cet hydrate d'ammonium quaternaire ne paraît pas doué d'une action spécifique sur le sang comparable à celle qu'il a sur le tissu musculaire.

§ *Choline.*

C'est, comme on le sait, une base,



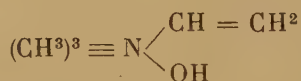
qui dérive immédiatement de l'hydrate de tétraméthylammonium quaternaire par substitution du radical $\text{CH}^2\text{CH}^2\text{OH}$ à un méthyle CH^3 .

Elle entre dans la constitution des phosphatides et peut par conséquent provenir de leur désintégration. Les très nombreux travaux pharmacodynamiques qui lui ont été consacrés ont montré son rôle parasymphicomimétique bien connu à l'heure

actuelle. En ce qui concerne son action éventuelle sur le sang, il ne semble pas qu'aucune recherche lui ait été consacrée. Nous l'avons cherchée, et comme il était à prévoir après les expériences faites avec le corps précédent, nous ne lui avons pas reconnu d'action globulicide appréciable. Dans une expérience réalisée sur la souris avec des injections quotidiennes de 5 mgr., nous n'avons observé aucune fluctuation appréciable, ni du nombre des globules rouges, ni du taux d'hémoglobine. Cette dose était suffisante, puisqu'en la doublant nous avons provoqué au bout de deux injections la mort de l'animal.

§ Neurine.

La neurine dérive de l'hydrate de tétraméthylammonium par substitution d'un radical vinyle $\text{CH}^2 = \text{CH} -$ à l'un des méthyles de cette base, et a pour formule



Certains microorganismes seraient capables d'effectuer la transformation de la choline en neurine par élimination d'une molécule d'eau, d'après GUGGENHEIM (1). En fait, sa présence a été mise en évidence dans l'urine humaine normale (2) par KUTSCHER et

(1) GUGGENHEIM. — *Loc. cit.*, p. 153.

(2) KUTSCHER et LOHMANN, — Der Nachweis toxischer Basen im Harn. *Zeitschr. f. phys. Chem.*, t. XLVIII (1906), 1-8 et 422-424 et t. XLIX p. 81-87.

LOHMANN. Comme l'hydrate de tétraméthylammonium, cette base possède une action curarisante, mais son action sur le sang n'a pas été cherchée.

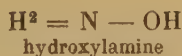
Expériences : Dans deux expériences réalisées sur le lapin avec des doses de deux à trois centigr. par kgr., nous avons observé dans un cas une chute assez appréciable du nombre des globules rouges, puisqu'elle a été d'environ 2.000.000 en 12 jours ; ensuite le chiffre des globules s'est stabilisé ou à peu près. L'hémoglobine a subi une évolution parallèle.

Dans l'autre expérience, l'animal a mieux résisté au toxique et son nombre de globules n'a pas subi de variations notables. En somme, l'action de ce produit ne paraît pas régulière.

En conclusion, on voit que ces dérivés de l'ammonium quaternaire que nous avons étudiés ont une action sur le sang relativement faible. Il ne semble donc pas que la fonction ammonium quaternaire soit douée de la même activité que certaines amines, et surtout que l'hydroxylamine, que nous allons voir maintenant.

III. — L'Hydroxylamine

L'hydroxylamine est, comme on le sait, une base que l'on peut comparer à l'ammonium, mais dans laquelle l'azote serait trivalent au lieu d'être pentavalent :



Ce corps est connu assez longtemps comme poison méthémoglobinisant. Son action sur les globules a déjà été étudiée par certains auteurs comme nous allons le voir, et est des plus intéressantes. Nous ne l'aurions cependant pas compris dans cette étude, car aucun document ne semble autoriser à admettre sa formation dans l'organisme, si des travaux récents ne venaient de montrer la possibilité de sa naissance au cours des fermentations bactériennes.

BLOM (1) a montré que dans des milieux de culture contenant de petites quantités de nitrates, le développement des bactéries apportées par ensemencement avec de la terre fraîche provoque la réduction de ces nitrates, successivement en nitrites, puis en hydroxylamine. On connaissait déjà la possibilité de réduction des nitrates en nitrites par certaines bactéries, le *Bacterium Coli* notamment, mais on ignorait encore que la réduction pouvait se poursuivre et arriver jusqu'à l'hydroxylamine.

Dans les expériences de BLOM réalisées avec de la terre, les espèces microbiennes n'ont pas été caractérisées. Mais ces recherches ont été reprises en 1932 par LINDSEY et RHINES (2), qui ont travaillé avec des cultures pures et caractérisées. Avec les espèces microbiennes suivantes : *A. aerogenes*, *Esch. Coli*,

(1) BLOM (J.). — Bildung von Hydroxylamin bei der Reduktion von Nitraten durch Microorganismen. *Biochem. Zeitschr.*, 194, 1928, p. 392.

(2) LINDSEY et RHINES. — The production of Hydroxylamine by the reduction of nitrates and nitrites by various cultures of bacteria. *J. of Bacteriol.*, 24, 1932, p. 489.

Staph. aureus, B. subtilis, B. ramosus, B. vulgatus, B. cereus, B. anthracoides, B. mycoïdes, B. megaterium, ces auteurs ont observé régulièrement la réduction des nitrates en hydroxylamine en passant par le stade des nitrites.

C'est avec le Bact. Coli qu'ils ont observé les formations les plus fortes et les plus rapides. Ils ont donc heureusement complété le travail de BLOM en précisant les variétés microbiennes susceptibles de produire de l'hydroxylamine aux dépens des nitrates. Sur la base de ces recherches, on peut donc admettre la possibilité de la formation de l'hydroxylamine dans l'organisme. On sait en effet que les végétaux de l'alimentation contiennent des nitrates ; ces nitrates, lorsqu'ils ne sont pas réduits, se retrouvent ensuite dans les urines, et normalement on trouve 25 à 30 milligrammes par litre exprimés en acide nitrique, d'après WEILL et MEYER (1). Il est donc possible de concevoir la formation d'hydroxylamine dans le tube digestif aux dépens des nitrates apportés par la ration au cas de fermentations microbiennes anormales.

L'action de l'hydroxylamine sur le sang remonte à des observations d'ERLICH et de PAPPENHEIM. Ces auteurs et ceux qui sont venus à leur suite, notamment ROSENTHAL, WISLICKI et KOLLEK (2),

(1) WEILL et MEYER. — Cité d'après le dictionnaire de Physiologie de Ch. RICHET (article Azotates).

(2) ROSENTHAL, WISLICKI et KOLLEK. — Ueber die Beziehungen von schwersten Blutgiften zu Abbauprodukten des Eiweisses. *Klin. Wochenschr.*, 20 mai 1928, p. 972.

ont noté les caractères particuliers de l'anémie expérimentale provoquée par l'hydroxylamine : mégalo-cytose (augmentation du diamètre moyen des hématies), augmentation de la valeur globulaire et surtout apparition d'hématies nucléées, notamment de mégaloblastes. Ces caractères rapprochent l'anémie par l'hydroxylamine de l'anémie pernicieuse humaine, et ROSENTHAL et ses collaborateurs ont émis l'hypothèse que cette dernière serait due à une intoxication par certains dérivés de l'hydroxylamine. Ils ont supposé en effet que les acides aminés au cours de leur dégradation pouvaient former des corps dans lesquels la fonction amine se transformerait en fonction hydroxylamine. Cette hypothèse n'est qu'une vue de l'esprit, et de semblables dérivés de l'hydroxylamine n'ont jamais été mis en évidence dans l'organisme. La possibilité même de pareilles réactions a été formellement contestée par HEUBNER (1), dans une note publiée à la suite de l'article que nous avons mentionné. Les récents travaux de BLUM et LINDSEY, que nous avons cités précédemment, nous permettent maintenant de concevoir la formation d'hydroxylamine dans l'organisme d'une façon tout à fait différente de celle de ROSENTHAL. Ce n'est pas comme produit de dégradation des protides qu'il faut l'envisager, mais bien comme produit de réduction des nitrates sous l'influence de la flore bactérienne du tube digestif.

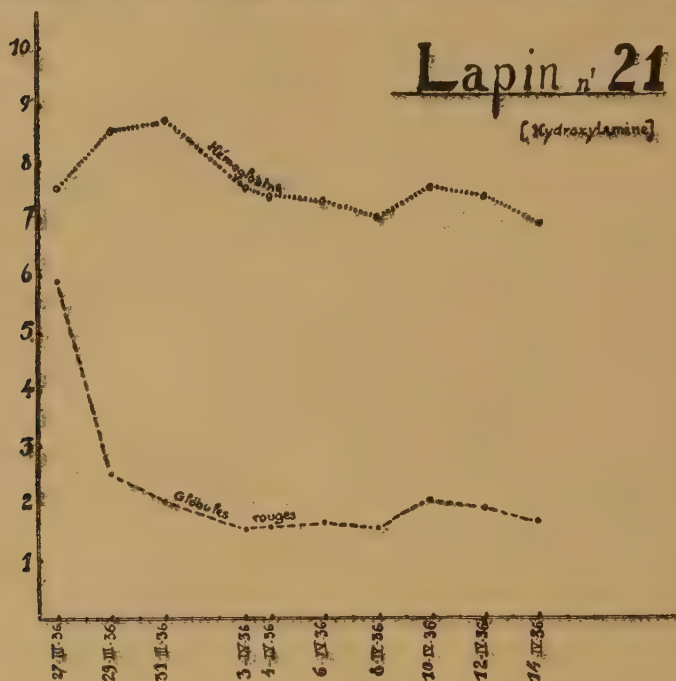
(1) HEUBNER. — Hydroxylaminderivate als Blutgift und Eiweissabbauprodukte. *Klin. Wochenschr.*, 5 août 1928, p. 1514.

Expériences : Nous avons consacré à l'étude de l'hydroxylamine onze expériences réalisées sur le lapin ; dans toutes celles-ci, la base a été introduite à l'état de sulfate, soit par la voie sous-cutanée, soit par la bouche. On en trouvera les protocoles détaillés plus loin. Nous nous contenterons ici de résumer les caractères de l'anémie ainsi provoquée.

La chute des globules est aussi rapide et aussi brutale qu'on le désire. Il suffit pour cela d'employer une dose suffisante. Celle-ci est d'ailleurs très faible, et avec une dose de 5 milligr./kgr. par exemple, on obtient en deux jours des chutes de 3 ou 4 millions. En continuant les injections, on peut, soit pousser encore davantage l'anémie, soit la maintenir à un taux de 1,5 millions par exemple. Nous rappelons que chez le lapin le chiffre normal des globules est de 6.000.000 par millimètre cube.

Tant que l'on continue les injections, le taux des globules reste bas ; ceci différencie l'action de l'hydroxylamine avec celle de certaines des amines que nous avons étudiées auparavant, comme la tyramine, et avec lesquelles, malgré la continuation des injections, les globules ont tendance à remonter. Cependant, lorsque l'on cesse les injections, la réparation se fait, et progressivement, en quelques jours, les globules reviennent à leur chiffre primitif. Nous discuterons dans un autre chapitre la signification de ce phénomène qui traduit la conservation de l'hématopoïèse de l'organisme normal, malgré l'intoxication.

L'hémoglobine baisse d'une façon générale, parallèlement ou un peu moins vite que les globules rouges. Il en résulte que la valeur globulaire con-



serve son chiffre habituel ou s'élève. Dans une de nos expériences, ce caractère a été particulièrement net, et la valeur globulaire a passé de 0,62 à 2,3. Ce caractère a d'ailleurs été très bien noté par ROSENTHAL et ses collaborateurs.

L'examen sur lame du sang de nos animaux a été fertile en constatations. La polychromatophilie et l'anisocytose sont la règle. Cette dernière est très marquée et à côté de microglobules, on voit de nom-

breux macroglobules. Ceux-ci sont du reste en majorité, de sorte que le diamètre moyen des globules rouges est augmenté. La mensuration, effectuée avec un oculaire micrométrique sur un grand nombre de globules, nous a donné le chiffre moyen de $7\ \mu.44$. Or, le diamètre moyen des globules rouges normaux de lapin est de $6\ \mu.5$ d'après JOLLY, et d'après nos propres vérifications sur des animaux normaux.

L'examen sur lame révèle en outre la présence de très nombreuses hématies nucléées. Celles-ci apparaissent précocement. Dans des expériences dans lesquelles la chute globulaire a été ménagée grâce à l'emploi de faibles doses d'hydroxylamine, on voit les hématies nucléées faire leur apparition alors que le nombre des globules vient seulement de descendre à 3.500.000 par exemple. Ces hématies nucléées appartiennent à deux types. Les unes, d'un diamètre de $6\ \mu$ environ avec un protoplasma de même colorabilité que celui des globules rouges, ont un noyau qui prend fortement le Giemsa. Elles ont donc les caractères des normoblastes. Les autres, beaucoup plus grandes, ont un diamètre de $8\ \mu$ environ. Leur protoplasma prend le colorant de la même façon, mais le noyau offre souvent un aspect réticulé caractéristique. Ce sont donc des mégalo blastes. Ceux-ci sont d'ailleurs en nombre plus élevé que les normoblastes, et, caractère spécial à cette anémie par l'hydroxylamine, la réaction médullaire est mégalo blastique d'emblée. On les voit en effet apparaître dès les premiers jours.

Le nombre des globules blancs ne nous a pas paru varier d'une manière significative, et nous avons toujours trouvé des chiffres voisins de 10.000, nombre normal chez le lapin.

Tous ces caractères avaient déjà été reconnus par les auteurs cités précédemment, et nous ne faisons en somme que confirmer leurs observations. Nous leur avons ajouté alors l'étude des réticulocytes. Celle-ci, comme on sait, offre un intérêt spécial, car on admet en général à l'heure actuelle qu'ils représentent la forme de maturation des globules rouges, et que par conséquent leur présence en cas d'anémie témoigne de l'effort réparateur de la moelle osseuse. On les trouve en effet en abondance dans le sang des animaux qui ont subi des destructions globulaires massives, et ils reviennent ensuite à leur taux habituel, toujours infime dans les différentes espèces, lorsque la réparation sanguine est effectuée. Or l'étude et la numération des réticulocytes chez nos animaux soumis à l'influence de l'hydroxylamine nous a montré l'existence d'une réaction réticulocytaire incontestable. Sans atteindre peut-être l'intensité de celle qu'on observe avec la phénylhydrazine, elle est très nette et traduit par conséquent la persistance de l'aptitude de la moelle à former de nouveaux globules. Nous reviendrons plus loin sur la signification qu'il y a lieu, à notre avis, d'apporter à ce phénomène.

Dans quelques expériences, nous avons soumis les animaux intoxiqués par l'hydroxylamine à la thé-

rapeutique hépatique. Celle-ci a été réalisée soit par voie buccale, en introduisant par la sonde gastrique du foie de veau frais réduit en bouillie, soit par voie sous-cutanée, en injectant des macérations de foie de veau frais dans l'eau salée physiologique. En opérant ainsi, plutôt qu'en faisant appel à des extraits de foie spécialisés, nous avons pensé nous mettre à l'abri de l'objection qui consisterait à mettre en avant que certains extraits n'ont qu'une efficacité douteuse. Or, dans plusieurs expériences, l'administration de foie, qu'elle ait été faite par injection ou par voie buccale, n'a pas empêché ou arrêté l'évolution de l'anémie par l'hydroxylamine. Il semble donc que le foie ne puisse pas agir pour neutraliser l'action anémiant de cette base.

Les deux caractères précédents (Crise réticulocytaire et absence de réaction au foie), établissent à notre avis, entre l'anémie expérimentale par l'hydroxylamine et l'anémie pernicieuse humaine, une différence fondamentale. Alors que la conservation ou l'augmentation de la valeur globulaire, la mégalo-cytose et la réaction mégaloblastique créent une ressemblance indéniable entre ces deux sortes d'anémies, les deux derniers traits créent au contraire une distinction dont nous discuterons plus tard la signification.

TROISIÈME PARTIE

DÉDUCTIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

Nous avons vu que certaines des substances produites par fermentations bactériennes dans le tube digestif aux dépens des constituants azotés de la ration ont une *action anémiant*e indiscutable, déjà reconnue en partie, pour quelques-unes d'entre elles, avant nous. C'est le cas notamment pour la tyramine, dérivée de la tyrosine, et surtout pour l'hydroxylamine, susceptible de se former à partir des nitrates. Il y a lieu de se poser la question de savoir quel rôle l'élaboration de ces produits toxiques peut jouer dans la pathogénie de certaines formes d'anémies. A cet égard, la ressemblance entre nos formes d'anémies expérimentales et l'*anémie pernicieuse* de l'homme nous paraît particulièrement attirer l'attention. L'existence de mégalo blastes, l'augmen-

tation de la valeur globulaire, la mégalocytose, à laquelle les auteurs américains attachent actuellement beaucoup d'importance, sont des symptômes caractéristiques de l'anémie pernicieuse et que nous retrouvons dans l'anémie provoquée par l'hydroxylamine.

Il est de fait que les classiques, par exemple JOLLY dans son traité d'hématologie, se sont en général ralliés à une théorie toxique pour expliquer la pathogénie de l'anémie pernicieuse. La découverte de l'action thérapeutique des extraits de foie a cependant relégué au deuxième plan cette conception. Nous nous proposons donc d'envisager maintenant les arguments qu'il est possible de faire valoir en faveur de cette théorie toxique, et de discuter la place qu'elle peut prendre à côté des déductions que l'on peut tirer des acquisitions modernes.

Une théorie toxique de l'anémie pernicieuse comporte obligatoirement la notion d'une destruction globulaire chronique. Il importe donc, si nous voulons comparer nos anémies toxiques à l'anémie pernicieuse, de chercher dans quelle mesure ces deux formes d'anémie présentent ce phénomène. En ce qui concerne les anémies toxiques, la destruction globulaire existe, pour ainsi dire, par définition. Au point de vue au contraire de l'anémie pernicieuse, il y a lieu de chercher si certains de ses symptômes ne nous indiquent pas l'existence d'une pareille désintégration globulaire. Trois signes en effet, dont deux sont

bien connus, prouvent, à notre sens, la réalité d'une destruction globulaire dans l'anémie pernicieuse :

— le premier est la *sidérose viscérale* : ce symptôme anatomo-pathologique caractéristique de l'affection peut en effet être reproduit expérimentalement. L. LAPICQUE a montré autrefois, dans sa thèse devenue classique sur les Mutations du fer chez les vertébrés, qu'un organisme normal qu'on oblige artificiellement à détruire de l'hémoglobine retient le fer de ce pigment sous forme de dépôt dans les organes, et notamment dans le foie. C'est ainsi par exemple qu'en injectant du sang défibriné sous la peau d'un chien, on peut constater en sacrifiant l'animal quelque temps après de la sidérose viscérale du foie notamment. Mêmes résultats si on provoque des destructions sanguines au moyen de toxiques, par exemple la toluylène-diamine, comme l'a montré VAST dans sa thèse également classique. Voilà donc un symptôme de l'anémie pernicieuse dont la cause pour l'expérimentateur ne fait guère de doute.

— les recherches biochimiques de ces dernières années ont montré que les pigments biliaires proviennent de la destruction de l'hémoglobine. Ce fait est une notion bien connue des médecins, et les travaux de WIDAL et de son école ont prouvé cette filiation dont la chimie a montré les étapes. Or beaucoup d'auteurs ont remarqué la *présence d'urobiline* dans les urines des anémiques pernicieux, qui comme on le sait, appartient à la classe des pigments biliaries,

et ce symptôme constitue, à notre avis, une conséquence de la destruction globulaire.

— il est une autre constatation, plus délicate à rechercher, mais qui néanmoins a été trouvée par certains auteurs dans des cas d'anémie pernicieuse, celle de la *présence d'hématine* dans le sang, et qui traduit également une destruction globulaire. BINGOLD (1), examinant au spectroscope le sang de malades porteurs d'anémie pernicieuse, a constaté la présence d'hématine. Cette constatation a été faite également par SCHUMM (2). BINGOLD, précédemment cité, dans son article *Blutstoffwechsel*, du « *Handbuch der allgemeinen Hematologie* » de HIRSCHFELD et HITTMAIR (3), a systématisé les affections du sang suivant la présence de pigments anormaux, et à côté d'une classe caractérisée par la bilirubinémie, dans laquelle il a rangé l'ictère hémolytique, il distingue une autre classe, caractérisée également par la bilrubiménie, mais encore par la présence d'hématine ; or cette classe comprend, d'après lui, surtout l'anémie pernicieuse, et en dehors d'elle, l'anémie paludéenne. Il semble donc que la présence d'hématine constitue un caractère de cette affection. Or on peut observer cette présence dans le sang après

(1) BINGOLD (K.). — Weitere Untersuchungen über das Vorkommen von Hämatin im Blutserum bei Menschen und Tieren. *Klin. Wochenschr.*, 5, 1926, p. 1550.

(2) SCHUMM (V.). — Recherches spectrochimiques des porphyrines et hématines. *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 152, 1926, p. 1-17.

(3) *Handbuch der Allgemeinen Hematologie*. Urban et Schwarzenberg, édit., Berlin, 1932.

l'action de poisons globulicides, de l'hydroxylamine notamment. Si cette dernière, agissant sur le sang *in vitro*, fournit de la méthémoglobine, il n'en va pas de même lorsque son action s'exerce *in vivo*. Après une injection d'hydroxylamine, on observe bien tout d'abord dans le sang la formation de méthémoglobine constatée spectroscopiquement, mais celle-ci disparaît très vite, *et ensuite on trouve de l'hématine*. Ceci a été remarqué, il y a longtemps déjà, par LEWIN (1) ; nous l'avons vérifié, et observé chez le lapin qu'après injection sous-cutanée de sulfate d'hydroxylamine, la formation de méthémoglobine est seulement transitoire et fait place ensuite à celle d'hématine. Il nous paraît intéressant de rapprocher ces constatations expérimentales du symptôme observé chez l'homme par BINGOLD et SCHUMM.

On voit donc qu'il existe dans les cas d'anémie pernicieuse des stigmates de destructions globulaires incontestables, au moins pour un expérimentateur. Il nous reste maintenant à voir si les anémies toxiques peuvent se comparer complètement à l'anémie pernicieuse, ou si au contraire il n'existe pas entre elles des différences dont l'explication resterait à fournir.

Les recherches récentes sur l'anémie pernicieuse, notamment celles des cliniciens américains, ont montré que dans cette affection le taux des réticulocytes reste normal ou à peu près. Or un chiffre de

(1) LEWIN. — Ueber Hydroxylamin. *Archiv. f. experim. Pathol. u. Pharmacol.*, 25, 1889, p. 306.

réticulocytes de 1 %, qui serait normal pour un sujet sain, est pathologique pour un sujet ne présentant que 1.000.000 ou 1.500.000 globules rouges. Les anémies aiguës que l'on peut observer accidentellement chez les sujets sains, à la suite d'hémorragie par exemple, s'accompagnent d'une crise réticulocytaire intense qui traduit l'effort de réparation de la moelle osseuse. Dans les cas d'ictère hémolytiques, où il y a une destruction globulaire très marquée, le taux des réticulocytes peut être considérable. Ces sujets refont des globules au fur et à mesure qu'ils en détruisent. Chez l'anémique pernicieux, le taux resté normal des réticulocytes traduit incontestablement l'insuffisance de réparation sanguine. Du reste, on sait que, sous l'influence de l'hépatothérapie, la crise réticulocytaire est le premier signe d'amélioration qui apparaisse. L'étude que nous avons faite de l'évolution du taux réticulocytaire sous l'influence des poisons d'origine digestive, la tyramine et l'hydroxylamine notamment, nous a montré que ces intoxications s'accompagnent d'une élévation du taux des réticulocytes. Il y a là un caractère qui, à notre avis, *différencie d'une manière fondamentale* ces anémies toxiques de l'anémie pernicieuse. Nous avons constaté d'autre part que l'hépatothérapie est sans influence sur l'évolution de ces intoxications. L'administration de foie ne constitue pas de contre-poison, ni à la tyramine, ni à l'hydroxylamine. Cette constatation va de pair avec celle de la conservation de la crise réticulocytaire. Il nous

semble qu'on doit les interpréter toutes deux comme la conséquence d'une même cause. L'organisme de nos animaux est resté capable de réagir à l'intoxication en formant de nouveaux globules. Cette réaction se traduisait par la crise réticulocytaire, et si l'hépatothérapie n'avait pas d'effet antitoxique c'est parce que ces organismes étaient en mesure de faire les frais d'une réaction hématopoïétique.

Peut-on admettre, dans la pathogénie de l'anémie pernicieuse, l'existence d'un facteur toxique ? Il nous semble que les stigmates de destructions globulaires que nous avons rappelés plaident en faveur de cette hypothèse. D'autre part, il nous paraît logique d'admettre que les poisons du sang que nous avons étudiés dans cette thèse, la tyramine et l'hydroxylamine notamment, peuvent se former dans le tube digestif de ces malades. Nous avons en effet la preuve que des fermentations bactériennes gastro-intestinales existent chez eux. On a signalé depuis longtemps la présence d'indoxyle dans les urines des malades atteints d'anémie pernicieuse. L'indol, d'où provient l'indoxyle, se forme dans leur tube digestif. N'est-il pas légitime d'admettre que l'indol qui se forme dans les cultures bactériennes, notamment dans les cultures de *B. Coli*, dans lesquelles se forme également l'hydroxylamine aux dépens des nitrates, peut être considéré comme le témoin de la formation de ces poisons dont nous avons étudié l'action globulicide ? On connaît d'ailleurs les observations de malades porteurs d'ané-

mie pernicieuse qui ont été traités avec succès par une thérapeutique s'attaquant aux microbes présents dans le tube digestif. Ne se rappelle-t-on pas les observations de KNUD FABER qui a traité avec succès des anémiques pernicioeux par des ferments lactiques sous forme de Kéfir ! L'argument thérapeutique permet ici de soupçonner une cause de l'affection.

Si l'on veut admettre l'existence d'un facteur globulicide dans l'anémie pernicioeuse, on voit donc que cette hypothèse est appuyée par de multiples arguments, mais néanmoins qu'elle reste insuffisante dans l'état actuel de nos connaissances. Il faut la compléter par une hypothèse, auxiliaire pour ainsi dire, et admettre le défaut d'un facteur d'hématopoïèse ou, plus exactement peut-être, de maturation globulaire. Admettons par exemple, comme nous autorisent à le faire les travaux de BLUM et de LINDSEY, que les fermentations digestives des anémiques pernicioeux soient capables de réduire les nitrates de la ration à l'état d'hydroxylamine ; celle-ci est résorbée, nous en savons la possibilité par nos expériences, et va exercer son action sur le sang. L'anémie qu'elle produira différera cependant d'une anémie pernicioeuse par la conservation de la réaction hématopoïétique. Il nous faut donc bien, pour expliquer l'absence de réaction réticulocytaire chez les anémiques pernicioeux, admettre l'existence d'un facteur supplémentaire. Les extraits de foie ou d'estomac agissent peut-être

en apportant ce facteur, dont nous ignorons encore la nature, et qui ferait défaut dans la maladie, par une thérapeutique substitutive. Une pareille hypothèse se rapproche de celle qui a servi de point de départ à certains travaux, notamment à ceux de L. WILLS. Cet auteur, étudiant une forme d'anémie tropicale qui se rapproche de l'anémie pernicieuse et qui sévit dans les Indes anglaises, a cherché l'origine de cette anémie dans l'avitaminose B¹ et à la suite de nombreuses recherches, a dû constater cependant que la vitamine B¹ n'a pas d'influence sur l'hématopoïèse. Pour nous, nous avons recherché de la manière suivante l'action de la vitamine B¹ : sur des rats soumis à un régime carencé en vitamines B, nous avons réalisé l'intoxication par la phénylhydrazine, et cherché les variations du taux des réticulocytes. On sait, ainsi que l'a montré FIESSINGER d'abord, que l'anémie aiguë causée par la phénylhydrazine s'accompagne d'une intense crise réticulocytaire. Or nos rats carencés en vitamine B, et soumis à l'intoxication phénylhydrazinique, ont présenté des crises réticulocytaires aussi marquées que celles des animaux normaux. Nous en avons conclu évidemment que la vitamine B¹ n'avait aucune action sur l'hématopoïèse. Mais nous pensons que si une certaine carence pouvait faire perdre à l'organisme cette aptitude de réaction réticulocytaire, *cette carence serait le facteur auxiliaire* nécessaire pour compléter le facteur toxique dans la reproduction expérimentale de l'anémie pernicieuse.

C'est là peut-être une voie dans laquelle des travaux ultérieurs pourront s'engager, en tenant compte d'un facteur toxique que nos expériences ont, nous l'espérons, contribué à dégager.

QUATRIEME PARTIE

PROTOCOLES EXPÉRIMENTAUX

I. — Amines dérivées des Acides Aminés

A. AMINES ACYCLIQUES

Méthylamine.

- Lapin n° 1. — (Poids 2 kg. 950): G. R. 5.100.000 ;
Hgb 80 % (26 fév.).
26-2-36 : injection sous-cutanée de 7 cc.
de solution à
28-2-36 : G. R. 5.200.000 ; Hgb 85 %,
même injection.
29-2-36 : Escharre au lieu d'injection ;
on interrompt l'expérience.
- Lapin n° 2. — (Poids 2 kg. 640). G. R. 5,040.000 ;
Hgb 74 % (20 fév.).
21-2-36 : inject. ss-cut. de 1 gr. de méthylamine (à 10 %).
22 et 23-2-36 : mêmes injections.
24-2-36 : G. R. 4.480.000 ; Hgb 66 %
(injection de 2 gr.).
25-2-36 : même injection de 2 gr.
26-2-36 : mort de l'animal.

Ethylamine.

Souris n° 1. — Le 5-3-36 : G. R. 12.920.000 ; Hgb 75 %, injection de 0,01 gr. (quotidienne jusqu'au 16).

le 11-3-36 : G. R. 11.582.000 ; Hgb 65 %.

le 16-3-36 : G. R. 8.912.000 ; Hgb 85 %.

le 17-3-36 : mort de l'animal.

Souris n° 2. — Le 27-3-36 : G. R. 11.040.000 ; Hgb 75 %, inj. de 0,01 gr. (à 1 %), quotid. jusqu'au 15-4.

le 3-4-36 : G. R. 8.000.000 ; Hgb 75 %.

le 9-4-36 : G. R. 9.200.000 ; Hgb 65 %.

le 15-4-36 : mort de l'animal.

(le 9-4-36, nous avons pratiqué un examen sur lame du sang de cette souris, et nous avons constaté : Anisocytose nette, polychromatophilie, poïkilocytose).

Triméthylamine.

Lapin n° 3. — (Poids 2 kg. 600). G. R. 6.560.000 ; Hgb 100 % (12 févr.).

le 12-2-36 : inj. de 1 cc. à 33 %.

le 13-2-36 : même injection.

le 14-2-36 : G. R. 6.000.000 ; Hgb. 71 %, injection de 2 cc. de la même sol. (jusqu'au 17).

le 17-2-36 : G. R. 5.840.000 ; Hgb 84 %.
inj. 5 cc. (jusqu'au 21).

le 21-2-36 : G. R. 6.080.000 ; Hgb 70 %.

Isoamyline.

Souris n° 3. — Le 3-3-36 : G. R. 11.008.000 ; Hgb 90 %, injections (jusqu'au 19) de 0,01 gr.
le 10-3-36 : G. R. 11.680.000 ; Hgb 68 %.
le 16-3-36 : G. R. 10.800.000 ; Hgb 65 %.
le 19-3-36 : Mort de l'animal.

Putrescine.

Souris n° 4. — Le 2-3-36 G. R. 11.600.000 ; Hgb 68 % (Tallqvist), inj. de 0,01 gr. quotid. jusqu'au 18-3-36.
le 6-3-36 : G. R. 7.856.000 ; Hgb 80 %.
le 12-3-36 : G. R. 10.240.000 ; Hgb 75 %
le 18-3-36 : G. R. 9.920.000 ; Hgb 75 %.
le 20, mort de l'animal.
le 10-3-36, l'examen sur lame (bleu crésyl-rouge neutre) avait révélé 8 % de réticulocytes.

Cadavérine.

Souris n° 5. — le 28-2-36 G. R. 13.360.000 ; Hgb 70 %, inj. 0,5 egr. jusqu'au 6-3-36.
le 4-3-36 G. R. 7.144.000 ; Hgb 60 %.
le 6-3-36 G. R. 8.776.000 ; Hgb 82 %.
L'examen sur lame montre : anisocytose, polychromatophilie ; quelques restes nucléaires.
du 6 au 12-3-36, inj. de 1 cgr.
le 12-3-36 : G. R. 9.200.000 ; Hgb 68 %.
du 13 au 18-3-36, inj. de 2 cgr.
le 18-3-36 : G. R. 8.344.000 ; Hgb. 60 %

Souris n° 6. — Le 5-3-36 : G. R. 11.352.000 ; Hgb 90 %.
du 5 au 11-3-36, inj. de 0,5 cgr.
le 11-3-36 : G. R. 8.720.000 ; Hgb 68 %.
du 12 au 20-3-36, inj. de 1 cgr.
le 16-3-36 G. R. 8.648.000 ; Hgb 68 %.
le 20-3-36 G. R. 8.320.000 ; Hgb 68 %.

B. AMINES CYCLIQUES.

Phényléthylamine.

Souris n° 7. — Le 27-2-36 : G. R. 8.640.000 ; Hgb 65 %.
du 27-2 au 2-3-36 : inj. de 1/4 cc. sol.
à 1 %.
3-3-36 : G. R. 11.840.000 ; Hgb 68 %.
du 3 au 10, inj. de 1/2 cc.
le 10-3-36 : G. R. 16-160.000 ; Hgb
68 %.
Examen sur lame : Anisocytose, poly-
chromatophilie qqs globules nucléés
réticulocytes 6 % ; injc. de 1 cc.
le 11-3-36 : Mort de l'animal.

Tyramine.

Lapin n° 4. — (Poids 1 kg. 900).
le 18-12-35 G. R. 5.634.400 ; Hgb 84 %.
28-12-35, inj. ss-cut. 0,04 gr. sol. à 4 %
(1 cc), jusqu'au 31.
30-12-35 G. R. 4.660.800 ; Hgb 70 %.
2-1-36 G. R. 5.756.000 ; Hgb 81 %, inj.
2 cc.
3-1-36 G. R. 5.666.000 ; Hgb 87 %, inj.
4 cc. (jusqu'au 13-1-36).
4-1-36 G. R. 6.243.200 ; Hgb 88 %.

6-1-36 G. R. 4.800.000 ; Hgb 73 %.

9-1-36 G. R. 2.572.000 ; Hgb 57 %.

Examen sur lame : anisocytose, polychromatophilie ; qqs hématies avec restes nucléaires. Réticul. rares.

11-1-36 G. R. 3.112.200 Hgb 59 %.

13-1-36 G. R. 3.243.200 Hgb 58 % inj.
6 cc. jusqu'au 15.

15-1-36 G. R. 3.024.000 Hgb 65 %.

16-1-36 G. R. 3.200.800 Hgb 65 %, inj.
8 cc. jusqu'au 18.

Examen sur lame : anisocytose, qqs globules nucléés ; qqs réticulocytes avec rares granulations.

17-1-36 G. R. 2.749.600 Hgb 57 %.

18-1-36 G. R. 3.105.600 Hgb 58 %, inj. 10 cc. jusqu'au 20.

20-1-36 G. R. 2.843,200 Hgb 63 %
(réticulocytes 2,5 %)

Lapin n° 5. — (Poids 2 kg. 210).

le 10-1-36 G. R. 5.287.200 Hgb 96 %.

Injection ss-cut. 2,5 cc. sol. à 4 % (jusqu'au 15).

13-1-36 G. R. 3.768.000 Hgb 76 %.

15-1-36 G. R. 3.143.200 Hgb 76 %.

16-1-36 G. R. 3.631.200 Hgb 71 %, inj. 5 cc. jusqu'au 28.

20-1-36 G. R. 3.012.000 Hgb 66 %
(on injecte en plus une ampoule chaque jour d'extrait de foie spécialisé).

21-1-36 G. R. 3.688.000 Hgb 63 %.

32-1-36 G. R. 3.287.200 Hgb 66 %.

28-1-36 G. R. 3.662.400 Hgb 70 %.

Lapin n° 6. — (Poids 2 kg. 140).

le 10-1-36 G. R. 5.931.200 Hgb 102 %.

Injection ss-cut. 2,5 cc. sol. à 4 %

(jusqu'au 15).

13-1-36 G. R. 4.687.200 Hgb 100 %.

15-1-36 G. R. 4.000.000 Hgb 96 %.

16-1-36 G. R. 4.518.400 Hgb 95 %,

inj. 5 cc. jusqu'au 2-2.

17-1-36 G. R. 3.769.600 Hgb 83 %.

21-1-36 G. R. 2.797.200 Hgb 67 %,

réticulocytes 0,5 %.

23-1-36 G. R. 3.693.600 Hgb 67 %,

réticulocytes 5 %.

28-1-36 G. R. 3.380.800 Hgb 63 %.

4-2-36 G. R. 4.000.400 Hgb 71 %.

Lapin n° 7. — (Poids 2 kg. 400).

le 4-2-36 G. R. 5.400.000 Hgb 103 %.

Lapin mis au régime sans avoine ; inj.

2,5 cc. sol. 4 % (jusqu'au 12).

7-2-36 G. R. 5.674.000 Hgb 89 %

10-2-36 G. R. 7.200.000 Hgb 79 %

11-2-36. On supprime aussi le foin de la ration de l'animal.

13-2-36 G. R. 7.680.000 Hgb 91 %,

inj. 5 cc. jusqu'au 21.

17-2-36 G. R. 5.520.000 Hgb 88 %.

21-2-36 G. R. 6.800.000 Hgb 82 %.

Lapin n° 8. — (Poids 2 kg. 900).

le 27-2-36 G. R. 4.140.000 Hgb 63 %,

inj. 3,5 cc. 4 % (jusqu'au 4-3-36).

3-3-36 G. R. 1.700.000 Hgb 85 %.

4-3-36 G. R. 2.400.000 Hgb 85 %.

9-3-36 G. R. 2.100.000 Hgb 95 %,

inj. 5 cc. jusqu'au 28.

15-3-36 G. R. 3.200.000 Hgb 93 %.

17-3-36 G. R. 3.700.000 Hgb 90 %.

24-3-36 G. R. 3.800.000 Hgb 85 %.

28-3-36 G. R. 4.500.000 Hgb 80 %.

Un examen sur lame a été pratiqué le 3-3-36. Il a montré : Poikilocytose nette, avec hématies crénelées (altérées ?) Polychromatophilie marquée, anisocytose peu nette ; rares mégalo-blastes. Réticulocytes nombreux.

Paraaminophénol.

Lapin n° 9. — (Poids 2 kg. 420).

le 4-12-35 G. R. 5.980.800 Hgb 64 %.

le 12-12-35 Injection ss-cut. de 1 gr.
de 5 cc. d'eau.

le 13-12-35 G. R. 5.704.800 Hgb 53 %
(jusqu'au 20).

le 16-12-35 G. R. 5.432.000 Hgb 48 %.

le 18-12-35 G. R. 3.912.000 Hgb 50 %.

Examen sur lame : anisocytose, polychromatophilie, normo et mégalo-blastes.

le 20-12-35 G. R. 3.648.000 Hgb 48 %.
Réticulocytes rares.

le 23-12-35 G. R. 3.924.800 Hgb 42 %, inj. de 2 gr. (jusqu'au 26).

le 26-12-36 G. R. 3.120.000 Hgb 39 %.

Examen sur lame : Anisocytose marquée ; présence d'hématies nucléées en nombre modéré ; normo et mégalo-blastes ; hématies à restes nucléaires ; qqs myélocytes.

C. AMINES HÉTÉROCYCLIQUES.

Indol.

Lapin n° 10. — (Poids 2 kg. 700).

le 7-10-35 G. R. 6.100.000 Hgb 76 %,

inj. ss-cut. 2 cc. sol. à 1 %.

le 9-10-35 G. R. 5.762.000 Hgb 69 %,

inj. de 4 cc. Même solution (jusqu'au 15)

le 10-10-35 G. R. 6.164.000 Hgb 69%

le 11-10-35 G. R. 4.431.000 Hgb 68 %.

le 12-10-35 G. R. 5.236.000 Hgb 64 %.

le 15-10-35 G. R. 4.480.000 Hgb 68 %,

inj. 1,6 cc. sol. 4 %.

le 16-10-35 G. R. 5.394.000 Hgb 64%

le 17-10-35 G. R. 5.680.000 Hgb 64%

le 18-10-35 G. R. 4.784.000 Hgb 61 %,

inj. 1 cc. sol. 10 %.

le 19-10-35 G. R. 6.181.000 Hgb 71%

le 21-10-35 G. R. 5.472.000 Hgb 69 %,

inj. 2,4 cc. sol 10 % (jusqu'au 26).

le 23-10-35 G. R. 6.140.000 Hgb 70%

le 26-10-35 G. R. 5.280.000 Hgb 75%

(lapin mort le 7 novembre).

Histamine.

Souris n° 8. — le 13-2-36 G. R. 11.680.000 Hgb 85 %
(Tallqvist).

le 18-2-36 Injection de 1 cgr. (jusqu'au 26).

le 26-2-36 G. R. 10.560.000 Hgb 68%

le 27-2-36 Inj. de 1,5 cgr. (jusqu'au 1-3-36).

le 27-2-36 Inj. de 1,5 cgr. (jusqu'au
1-3-36).
le 2-3-36 G. R. 9.536.000 Hgb 65 %.
Inj. de 2 cgr. jusqu'au 12-3-36.
le 9-3-36 G. R. 10.800.000 Hgb 70 %.
Examen sur lame : Anisocytose, poi-
kilocytose, polychromatophilie.
le 12-3-36 Mort de l'animal.

II. — Dérivés de l'ammonium quaternaire

Hydrate de tétraméthylammonium.

Lapin n° 11. — (poids 2 kg. 380).

le 18-2-36 G. R. 5.760.000 Hgb 67 %.
inj. de 1 cgr. jusqu'au 23.
le 21-2-36 G. R. 4.240.000 Hgb 72 %.
Examen sur lame : Anisocytose nette.
le 24-2-36 G. R. 4.360.000 Hgb 74 %.
Examen sur lame : Anisocytose ; qqs
globules polychromatophiles.
Inj. de 2 cgr. jusqu'au 26.
le 27-2-36 G. R. 5.487.000 Hgb 64 %.
Inj. ss-cut. de 4 cgr. neutralisé ; con-
vulsions au bout de quelques mi-
nutes, puis mort.

Lapin n° 12. — (poids 2 kg. 750).

le 27-2-36 G. R. 5.260.000 Hgb 70 %
G. B. 10.000.
Inj. quotid. de 1,5 cc. de sol. à 10 %
(jusqu'au 23).
le 3-3-36 G. R. 2.900.000 Hgb 70 %
G. B. 15.000.
le 4-3-36 Examen sur lame : May-

Grünwald : hématies crénelées en grande quantité.

le 5-3-36 G. R. 3.080.000 Hgb 87 %

le 6-3-36 lame : peu d'hématies nucléées (Giemsa).

le 8-3-36 Réticulocytes en abondance moyenne.

le 9-3-36 G. R. 3.920.000 Hgb 95 %

le 13-3-36 G. R. 3.700.000 Hgb 88 %
G. B. 10.000

le 15-3-36 G. R. 4.800.000 Hgb 85 %

le 23-3-36 G. R. 5.350.000 Hgb 82 %

Lapin n° 13. — (poids 2 kg. 650).

le 26-2-36 G. R. 5.980.000 Hgb 65 %
G. B. 12.000.

Inj. de 1 cc. quotid. jusqu'au 24-3-36.

le 28-2-36 G. R. 3.060.000 Hgb 95 %
G. B. 5.000.

le 2-3-36 G. R. 5.440.000 Hgb 95 %
G. B. 6.000.

Examen sur lame : Anisocytose, poïkilocytose ; pas de polychromatophilie ; réticulocytes nombreux.

le 4-3-36 G. R. 4.080.000 Hgb 90 %

le 10-3-36 G. R. 3.460.000 Hgb 90 %

lame : nombreuses hématies piriformes ; mégalo blastes.

le 15-3-36 G. R. 4.500.000 Hgb 90 %
G. B. 7.500.

le 17-3-36 G. R. 5.200.000 Hgb 86 %

le 24-3-36 G. R. 5.600.000 Hgb 80 %
G. B. 9.000.

Choline.

- Souris n° 9. — Le 18-2-36 G. R. 14.119.000 Hgb 80 %
Inj. quotid. de 5 mgr. jusqu'au 23.
le 24-2-36 G. R. 12.800.000 Hgb 90%
le 24-2-36 Inj. de 1 cgr. jusqu'au 26.
le 26-2-36 Mort de l'animal.

Neurine.

- Lapin n° 14. — (poids 2 kg. 100).
le 12-3-36 G. R. 5.152.00 Hgb 70 %
inj. quotid. de 6 cgr. jusqu'au 19.
le 16-3-36 G. R. 5.405.600 Hgb 67 %
le 19-3-36 G. R. 4.800.000 Hgb 69 %
Lapin n° 15. — (poids 2 kg. 040).
le 2-4-36 G. R. 7.264.000 Hgb 92 %
Inj. quotid. de 0,04 gr. jusqu'au 15.
le 6-4-36 G. R. 6.518.000 Hgb 82 %
le 12-4-36 G. R. 5.128.000 Hgb 73 %.
le 14-4-36 G. R. 4.724.000 Hgb 63 %.
le 16-4-36 G. R. 5.880.000 Hgb 66 %.
Inj. de 0,06 gr. jusqu'au 20.
le 20-4-36 G. R. 4.960.000 Hgb 68 %.

III. — L'Hydroxylamine

- Lapin n° 15. (poids 2 kg. 930).
le 12-11-35 G. R. 5.868.000 Hgb 73%
inj. de 1,5 cc. de sol. à 20 %.
le 13-11-35 G. R. 4.324.000 ; sang de
couleur gris-noire ; pas possibilité
de rechercher l'hémoglobine. Mort au
moment de la prise de sang.

Lapin n° 16. — (poids 2 kg. 450).

le 13-11-35 G. R. 5.778.400 Hgb 66 %
inj. de 1,2 cc. de sol. à 10 %.

le 14-11-35 G. R. 2.242.000 sang vio-
lacé, Hgb non mesurable, réticulo-
cytes 20 % ; mort dans la nuit.

Lapin n° 17. — (poids 2 kg. 500).

le 20-11-35 G. R. 7.666.000 Hgb 82%
inj. de 0,5 cc. de sol. à 2 % jusqu'au 29.

le 25-11-35 G. R. 6.356.000 Hgb 67%

le 28-11-35 G. R. 4.186.800 Hgb 60%

Examen sur lame ; anisocytose ; qqs
hématies nucléées ; réticulocytes 14 %.
le 30-11-35 G. R. 4.454.000 Hgb 52 %.
inj. de 1 cc. de la même sol. jusqu'au
3-12.

le 2-12-35 G. R. 3.743.200 Hgb 51 %.
Réticulocytes nombreux.

le 3-12-35 G. R. 4.262.400 Hgb 52 %.
inj. de 2 cc. de la sol (jusqu'au 7-12).

le 4-12-35 Réticulocytes nombreux.

le 5-12-35 G. R. 2.343.200 Hgb 42 %.

le 6-12-35 G. R. 1.964.800 Hgb 33 %.
pas d'injection.

le 7-12-35 Réticulocytes nombreux.

Lapin n° 18. — (poids 2 kg. 900).

le 15-11-35 G. R. 6.731.000 Hgb 80 %
(Vg. 0,59).

Inj. ss-cut. 3 cc. sol. à 2 %.

le 18-11-35 G. R. 2.287.000 Hgb 50%
(Vg. I).

Lame : réaction médullaire nette, mé-
galoblastique avec rares normo-
blastés ; réticulocytes certains, mais
de nombreux globules abîmés pa-

raissent prendre plus ou moins le colorant.

le 20-11-35 G. R. 1.600.000 Hgb 25%
(Vg 0,78).

le 21-11-35 G. R. 1.812.000 Hgb 30 %
(Vg 0,82).

le 22-11-35 G. R. 3.062.400 Hgb 47 %
(Vg 0,76).

le 23-11-35 G. R. 3.233.000 Hgb 41%
(Vg 0,63).

le 25-11-35 G. R. 3.866.400 Hgb 45 %
(Vg 0,58).

le 26-11-35 G. R. 4.031.000 Hgb 62%
(Vg 0,76).

le 29-11-35 G. R. 4.900.000 Hgb 62%
(Vg 0,63).

le 2-12-35 G. R. 4.944.800 Hgb 72 %
(Vg 0,72).

Lapin n° 19. — (pds. 2 kg. 210).

le 19-11-35 G. R. 7.631.200 Hgb 98%
inj. de 0,5 cc. de sol. à 2 % jusqu'au 22.

le 20-11-35 G. R. 6.764.000 Hgb 85 %

le 21-11-35 G. R. 4.980.000 Hgb 65 %

le 22-11-35 G. R. 3.612.000 Hgb 47 %

Lame : Anisocytose marquée ; assez nombreux normoblastes.

le 23-11-35 G. R. 2.493.600 Hgb 23 %.

Inj. de 1 cc. de sol. à 1 % jusqu'au 29.

Lame : apparition de mégablastes.

le 25-11-35 G. R. 2.652.000 Hgb 28 %.

Examen sur lame : réaction mégalo-
blastique sans normoblastes ou pres-
que.

Anisocytose : dm. max. 0 mm, 012.

dm. min. 0 mm. 003.

Dm des mégoloblastes 0 mm. 007 à
0 mm. 011.

Réticulocytes 0,47 %.

le 26-11-35 G. R. 1.462.000 Hgb 31 %.

le 27-11-35 G. R. 2.431.000 Hgb 30 %.

Rares réticulocytes.

le 28-11-35 Très nombreux méga-
loblastes et normoblastes.

le 29-11-35 G. R. 2.566.400 Hgb 43 %.

Moyenne du diamètre des globules :
0 mm. 00744.

Crise réticulocytaire.

Inj. de 0,5 cc.

le 2-12-35 G. R. 4.912.000 Hgb 61 %.

Lapin n° 20. — (poids 2 kg. 530).

le 29-11-35 G. R. 6.224.800 Hgb 82 %.

inj. ss-cut. de 0,5 cc. de sol à 2 % (et
par sonde une ampoule d'extrait de
foie).

le 2-12-35 G. R. 4.141.200 Hgb 67 %.

Rares réticulocytes.

le 3-12-35. G. R. 5.443.200 Hgb 61 %

Réticulocytes plus nombreux.

le 4-12-35 G. R. 4.218.400 Hgb 51 %.

le 5-12-35 G. R. 3.156.000 Hgb 41 %.

le 6-12-35 G. R. 2.858.000 Hgb 42 %

Lapin n° 21. — (poids 2 kg. 750).

le 27-3-36 G. R. 5.960.000 Hgb 75 %

inj. de 1,4 cc. de sol et 1 % (jusqu'au
12).

le 29-3-36 G. R. 2.440.000 Hgb 85 %.

le 31-3-36 G. R. 2.060.000 Hgb 87 %

le 3-4-36 G. R. 1.480.000 Hgb 75 %.

le 4-4-36 G. R. 1.512.000 Hgb 73 %.

- le 6-4-36 G. R. 1.678.000 Hgb 72 %
- le 8-4-36 G. R. 1.547.000 Hgb 70 %.
- le 10-4-36 G. R. 2.004.000 Hgb 75 %.
- le 12-4-36 G. R. 1.900.000 Hgb 73 %.
- le 14-4-36 G. R. 1.600.000 Hgb 69 %.

Lapin n° 22. — (poids 2 kg. 350).

L'hydroxylamine a été ici administrée
par voie buccale.

- le 23-3-36 G. R. 6,816.000 Hgb 90 %
(Vg 0,66).

ingestion de 0,12 gr.

- le 24-3-36 G. R. 6.448.000 Hgb 72 %.
- le 25-3-36 G. R. 4.616.000 Hgb 57 %
- le 26-3-36 G. R. 3.328.000 Hgb 37 %
(Vg 0,51).

On supprime l'ingestion

- le 27-3-36 G. R. 1.760.000 Hgb 25 %.
- le 28-3-36 G. R. 1.880.000 Hgb 27 %
- le 30-3-36 G. R. 2.200.000 Hgb 43 %
- le 1-4-36 G. R. 3.488.000 Hgb 64 %
- le 3-4-36 G. R. 4.080.000 Hgb 72 %
(Vg 0,88).

- le 14-4-36 G. R. 5.600.000 Hgb 88%
[Vg 0,78).

Lapin n° 23. — (poids 2 kg. 050).

- le 23-3-36 G. R. 5.720.000 Hgb 76 %
- 6 cgr. d'hydroxylamine *per os*
- le 24-3-36 G. R. 4.728.000 Hgb 63 %.
- Paralysie de l'arrière-train.
- le 25-3-36 G. R. 4.136.000 Hgb 52 %.
- le 26-3-36 G. R. 2.976.000 Hgb 44 %.

On cesse l'hydroxylamine

- le 27-3-36 G. R. 2.648.000 Hgb 36 %
- le 30-3-36 G. R. 3.336.000 Hgb 59 %.
- le 1-4-36 G. R. 3.952.000 Hgb 62 %.

le 3-4-36 G. R. 4.800.000 Hgb 62 %.
le 6-4-36 G. R. 4.288.000 Hgb 56 %.
le 15-4-36 G. R. 5.384.000 Hgb 70 %.

le 16-4-36. Reprise de l'ingestion de
6 cgr. d'hydr. auxquels on adjoint
par la même sonde gastrique, 15 cc. de
foie de veau frais macéré dans du sérum
physiologique en ss-cut.

le 17-4-36 Même chose.

le 18-4-36 Même chose.

G. R. 3.672.000 Hgb 47 %.

le 20-4-36 G. R. 1.552.000 Hgb 20 %.

On remplace l'ingestion de toxique par
0,5 centigr. sous la peau.

Réticulocytes.

le 23-4-36 G. R. 1.920.000 Hgb 37 %.

Même chose (hydrox. et foie en ss-cut.)

le 27-4-36 Réticulocytes 14,6 %.

Lapin n° 24. — (poids 2 kg. 620).

le 30-3-36 G. R. 5.000.000 Hgb 76 %.

Ingestion par sonde gastrique de 12 cgr.
et de 20 gr. de foie frais.

Ceci sera pratiqué jusqu'au 2-4-36.

le 31-3-36 G. R. 5.024.000 Hgb 63 %.

le 1-4-36 G. R. 3.640.000 Hgb 45 %.

le 2-4-36 G. R. 1.696.000 Hgb 24 %.

(on supprime hydr. et foie).

le 3-4-36 G. R. 1.384.000 Hgb 20 %

le 4-4-36 G. R. 1.424.000 Hgb 27 %.

le 14-4-36 G. R. 4.544.000 Hgb 90 %.

Lapin n° 25. — (poids 2 kg. 800).

le 21-4-36 G. R. 4.568.000 Hgb 72 %
(Vg 0,78).

inj. de 0,5 cgr. d'hydroxylamine.

le 22-4-36 G. R. 4.624.000 Hgb 62 %
(Vg 0,67).

le 27-4-36 G. R. 3.080.000 Hgb 48 %
(Vg 0,77).

Réticulocytes 14,6 %.

le 2-5-36 G. R. 3.656.000 Hgb 60 %
(Vg 0,82).

inj. de 0,01 gr. d'hydroxylamine.

le 6-5-36 G. R. 4.068.000 Hgb 49 %
(Vg 0,60).

Réticulocytes 16,9 %.

CONCLUSIONS

De l'étude que nous avons faite de l'action sur le sang des amines biologiques, des dérivés de l'ammonium quaternaire et de l'hydroxylamine, il résulte que :

1^o Parmi les amines biologiques dérivées par décarboxylation des acides aminés naturels, certaines possèdent une action anémianté plus ou moins marquée. La méthylamine, l'éthylamine, la triméthylamine, l'isoamylamine, la putrescine, la phényléthylamine et l'histamine ont une action négligeable, la cadavérine a une action plus marquée. La tyramine provoque une anémie dont nous avons fait l'étude ; le para-aminophénol, que nous avons étudié en même temps en raison de sa parenté chimique avec le corps précédent, possède une action analogue.

2^o Les dérivés de l'ammonium quaternaire, parmi lesquels nous avons étudié l'hydrate de tétraméthylammonium, la choline et la neurine, ne paraissent pas avoir d'action sur le sang.

3^o L'hydroxylamine, qui semble pouvoir se former aussi par fermentations bactériennes, provoque une anémie qui rappelle par plusieurs caractères l'anémie pernicieuse humaine. Cependant, la persistance de la crise réticulocytaire montre que ce poison n'abolit pas la réaction hématopoïétique. Nous avons discuté dans un chapitre spécial la question de savoir si l'hydroxylamine peut intervenir dans la physiopathologie de l'anémie pernicieuse.

VU : *le Doyen,*
ROUSSY

VU : *le Président,*
H. CLERC

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Le Recteur de l'Académie de Paris
CHARLÉTY

Saint-Amand (Cher). — Imprimerie R. BUSSIÈRE. — 17-6-1936.

